URETHRO – CYSTO – TONOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT EINEM BETA – ADRENERGICUM (TH 1165 A)

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
BERNHARD BREUER
aus Gangelt (Rheinland)

Bonn 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0003

URETHRO – CYSTO – TONOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT EINEM BETA – ADRENERGICUM (TH 1165 A)

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
BERNHARD BREUER
aus Gangelt (Rheinland)

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter : Prof. Dr.med. L.Weißbach
2. Gutachter : Prof. Dr.med. O.Bellmann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Urologischen Universitätsklinik der Rheinischen
Friederich - Wilhelms - Universität zu Bonn

Druck: M. Wehle, Hauptstr. 240, 5305 Witterschlick
Tel. 02221/641113

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet!

Gliederung: Seite

I. Aufgabe und Fragestellung der Arbeit 1
1. Einleitung 1
2. Arbeitsthematik 1

II. Anatomie und Physiologie von Harnblase und Blasenverschlußapparat 3
1. Harnblase 3
2. Urethra 4
3. Innervation 4
4. Autonome Reaktionen des Blasenmuskels 6
5. Blasenverschlußapparat 7
6. Alpha- und Beta-Rezeptoren 10
a) Neurophysiologie 10
b) Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Sympathicomimetica 14

III. Entwicklung und Durchführung der Urethro-Cysto-Tonometrie 16
1. Erste Veröffentlichungen 16
2. Entwicklung der heute gebräuchlichen Verfahren 18
2.1. Allgemeine Vorbemerkungen 18
2.2. Cystometrie 19
1. Flüssigkeits-Manometer 19
a) intermittierendes Verfahren 19
b) kontinuierliches Verfahren 19
2. Gas-Manometer 20
a) Luft 20
b) CO_2 21
3. Füllgeschwindigkeit 21
4. Spezielle Cystometer 22
2.3. Sphincterometrie 23
1. Ballon-Katheter-Verfahren 23
2. Perfusionsverfahren 24
a) Flüssigkeit-Perfusion 24

b) Gas-Perfusion 26
aa) Luft 26
bb) CO_2 26
2.4. Kombinations-Verfahren 26
3. Auswertung von Manometrie-Kurven (Definition der Begriffe) 28
4. Indikation (Klinische Anwendung) 31
5. Vorstellung des eigenen Verfahrens 32
5.1. Gerät 32
5.2. Durchführung der Urethro-Cysto-Tonometrie 34

IV. Urethro-Cysto-Tonometrische Untersuchungen des Beta-Adrenergicum Th1165a 38
1. Fragestellung 38
2. Substanz (Th1165a) 39
3. Methodik 40
4. Auswahl des Patientengutes 41
5. Auswertung 41
6. Tabellarische Übersicht 52

V. Diskussion 53

VI. Zusammenfassung 57

VII. Literaturverzeichnis 59

VIII. Lebenslauf 71

I. Aufgabe und Fragestellung der Arbeit

I.1. Einleitung

Die urodynamische Forschung hat in den letzten Jahren durch eine Reihe von Arbeiten über die Anatomie und Physiologie (Gregg (37); Hutch (47); Lutzeyer-Melchior (57); Stockamp-Schreiter (85)) wesentlich zum Verständnis der Funktion der unteren ableitenden Harnwege beitragen können. Mit der Entwicklung der Uroflow-Metrie (Harnfluß-Messung) und Urethro-Zysto-Tonometrie (Druck-Messung) ist der Urologe heute in der Lage, die pathophysiologischen Kriterien bei Störungen dieses Organsystems zu objektivieren und gegebenenfalls differential-diagnostisch abzugrenzen (82). Die Diskussion über die theoretischen Grundlagen von Miktionsbeschwerden kann aber, trotz aller Fortschritte, noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden, wie durch immer neue Veröffentlichungen belegt wird. Störungen der Funktion des unteren Harntraktes stellen in der Urologie und Gynäkologie nach wie vor ein klinisches Problem dar, für dessen Lösung keine "Therapie der Wahl" angegeben werden kann. Kieswetter (49) weist darauf hin, daß in der Literatur allein für den operativen Versuch, eine weibliche Stress-Inkontinenz zu beheben, achtundfünfzig verschiedene Methoden aufgeführt sind. Zahlreiche urologische und gynäkologische Veröffentlichungen zeigen, wie sehr man heute auf der Suche ist, geeignete Pharmaka zu finden mit spezifischer Wirkung auf Blasenmuskulatur und Blasenverschlußapparat, sowohl tonussteigernd als auch spasmolytisch, um die theoretischen Erkenntnisse in eine optimale Therapie umzusetzen.

I.2. Arbeitsthematik

In vorliegender Arbeit wird eine Versuchsreihe beschrieben, mit der festgestellt werden soll, wie ein Sympathicomimeticum die Urodynamik von Blase und Blasenverschlußapparat verändert. Unsere Zielvorstellung war, mit der Testsubstanz (Th 1165 a) eine Tonusermedrigung im Bereich des Blasenhalses zu bewirken

und die daraus resultierende Senkung des Blasenauslaßwiderstandes urethro-cysto-tonometrisch darzustellen. Unsere Versuche sollten zeigen, ob die in der Pulmologie und Geburtshilfe als Broncholyticum bzw. Tokolyticum verwandte Substanz auch Wirkung im Bereich des unteren Harntraktes ergibt und ob ein speziell für die Urologie verwertbarer spasmolytischer Effekt eintritt, der die Substanz geeignet macht, Harnabflußstörungen infolge eines hypteronen Verschlußapparates zu therapieren.

Unser weiteres Interesse galt bei der Versuchsreihe dem von uns zusammengestellten urodynamischen Meßplatz, inwieweit er sich in der praktischen Arbeit mit Patienten bewährte.

Die theoretischen Grundlagen, von denen in der Arbeit ausgegangen wird, sind vorab in einer Einführung zur Anatomie und Physiologie zusammengefaßt. Ebenso dient dies der terminologischen Abklärung.

Da heute verschiedene urethro-cysto-tonometrische Verfahren Anwendung finden, sahen wir es für die Kritik und Bewertung unseres Vorgehens für sinnvoll an, die eigene Methode mit den heute gebräuchlichen Verfahren zu vergleichen. Dabei erschien es wichtig, auch die historische Entwicklung der Urodynamik aufzuzeigen.

II. Anatomie und Physiologie von Harnblase und Blasenverschlußapparat

II.1. Harnblase

Die Harnblase ist ein muskuläres Hohlorgan. In ihr wird der über die Ureteren zugeleitete Harn gesammelt und über die Harnröhre wird die Blase nach außen entleert. Hauptbestandteil der Blasenwand ist der Musculus detrusor. Im histologischen Schnitt erscheint der aus glatter Muskulatur bestehende Detrusor aufgrund der Anordnung seines Fastergeflechts dreischichtig. In der äußeren und inneren Schicht ziehen die Fasern vorwiegend 'längsförmig', parallel zur Blasenachse, von der Spitze zum Blasenausgang. Die mittleren Muskelfasern verlaufen dagegen mehr 'zirkulär' (56). Eine scharfe Trennung in Längs- und Ringmuskel, wie sie in älteren Lehrbüchern mitunter getroffen wird, ist allerdings nicht möglich (57).

Nach v. Rütte läßt sich im Bereich des trigonum vesicae, das durch die beiden Ureter-Ostien und durch das 'Orificium urethrae internum' gekennzeichnet wird, ein besonders faserreiches glattes Muskelgewebe abgrenzen, der 'Musculus trigonalis' (71). Die dorso-kraniale Außenfläche der Blase trägt einen Serosa-Überzug. Intraluminal ist sie von Urothel (Übergangsepithel) ausgekleidet (80). Das Urothel ist in der Lage in die Blase instillierte Wirkstoffe zu resorbieren. Vahlensieck (et al.) entwickelte daraus ein "Cystometrisches Modell zur Prüfung von Spasmo-Analgetica" (91, 92). Bei diesem Verfahren führt die intravesicale Applikation eines Spasmogens zur Erhöhung des Blasendrucks. Durch anschließende Gabe des zu prüfenden Spasmolyticums muß, bei effizienter Wirkung der Substanz, die spasmogen bedingte Drucksteigerung reduziert werden. Die Druckänderungen werden cysto-tonometrisch gemessen.

II.2. Urethra

Ausführungsgang der Harnblase ist die Urethra. Die anatomische Länge beträgt beim Mann ca. 20 - 25 cm, bei der Frau ca. 4 - 5 cm (90). Von der anatomischen Urethra-Länge ist die funktionelle Länge zu unterscheiden, die durch die für den Verschluß der Urethra maßgeblichen Strukturen bestimmt wird (19).

Die Wandung der Urethra wird von glatter Muskulatur gebildet. Nach Ausrichtung der Muskelfasern unterscheidet man eine äußere Ringmuskulatur von inneren, dem Lumen nahe, längs verlaufenden Muskelfasern (57).

Intrakanikulär besteht in der Harnröhre proximal eine Urothelauskleidung, die distal in mehrreihiges Zylinder-Epithel und mehrschichtiges, unverhorntes Platten-Epithel übergeht. Im Propria-Bindegewebe und in der Submucosa gelegene weiträumige Venenplexus sollen in Abhängigkeit ihres Füllungszustandes am Verschluß der Urethra teilhaben, die auch in der Histologie nachweisbar sind (86), wogegen die Gynäkologen eine derartige Funktion nur für die weibliche Urethra diskutieren (10). Bei unsachgemäßer Katheterisierung sind die urethralen Venenplexus eine häufige Blutungsquelle. Der quergestreifte Musculus sphincter externus umgreift die Urethra vor ihrer Verankerung in der quergestreiften Muskulatur des Diaphragma urogenitale (57).

II.3. Innervation

Die neurale Tonusregulation der glatten Muskulatur von Harnblase und Harnröhre erfolgt über vegetative Spinalreflexe, die durch übergeordnete Hirnzentren (Hypothalamus; Hirnstamm; Großhirnrinde) gehemmt oder gefördert werden können (70).

Der parasympathische Reflex (Miktionsreflex) ist bestimmend für die Detrusoraktivität. Druckrezeptoren der Blasenwand, besonders

im Trigonum-Bereich, lösen bei zunehmender Füllung afferente Impulse aus, die über viscero-sensible Fasern des parasympathischen Nervus pelvinus (S_2 - S_4) zum Rückenmark geleitet werden. Integration der Impulse im Sacralmark führt über motorische (parasymp.) Efferenzen des gleichen Nervus zu Detrusorkontraktion (77).

Der afferente und efferente Schenkel des sympathischen Reflexbogens wird vom sympathischen Nervus hypogastricus (Th_{11} - L_3) gebildet. Nach der Alquist-Rezeptoren-Theorie (s.u.) sind im sympathischen Nervensystem α- und ß-Rezeptoren zu unterscheiden. α-Rezeptoren-Aktivität erhöht den Tonus glatter Muskeln, ß-Aktivität senkt ihn. Beide Rezeptorarten wurden in der Blase und im Bereich des Blasenausgangs nachgewiesen (83). Am Detrusor finden sich überwiegend ß-Rezeptoren, wogegen im Trigonum und am Blasenhals die Anzahl der α-Rezeptoren die Zahl der ß-Rezeptoren übersteigt (73, 85). Efferente sympathische Impulse erhöhen den Blasenauslaßwiderstand durch Kontraktion des Spincter-Apparates, bedingt durch die zahlreicheren α-Rezeptoren. Gleichzeitig kommt es durch Aktivierung der häufigeren ß-Rezeptoren der Blasenwand zur Senkung des Detrusortonus (84) (Abb. 1).

Die Willkürmotorik der quergestreiften Muskulatur des Spincter externus und des Beckenbodens wird durch somato-motorische Efferenzen des Nervus pudendus (S_2 - S_4) gesteuert (77).

Schmerzimpulse aus der Blasenregion laufen über sensible Fasern der vegetativen Nerven, aus dem urethralen Bereich über sensible Fasern des Nervus pudendus zum ZNS (31).

Autonomes Nervensystem

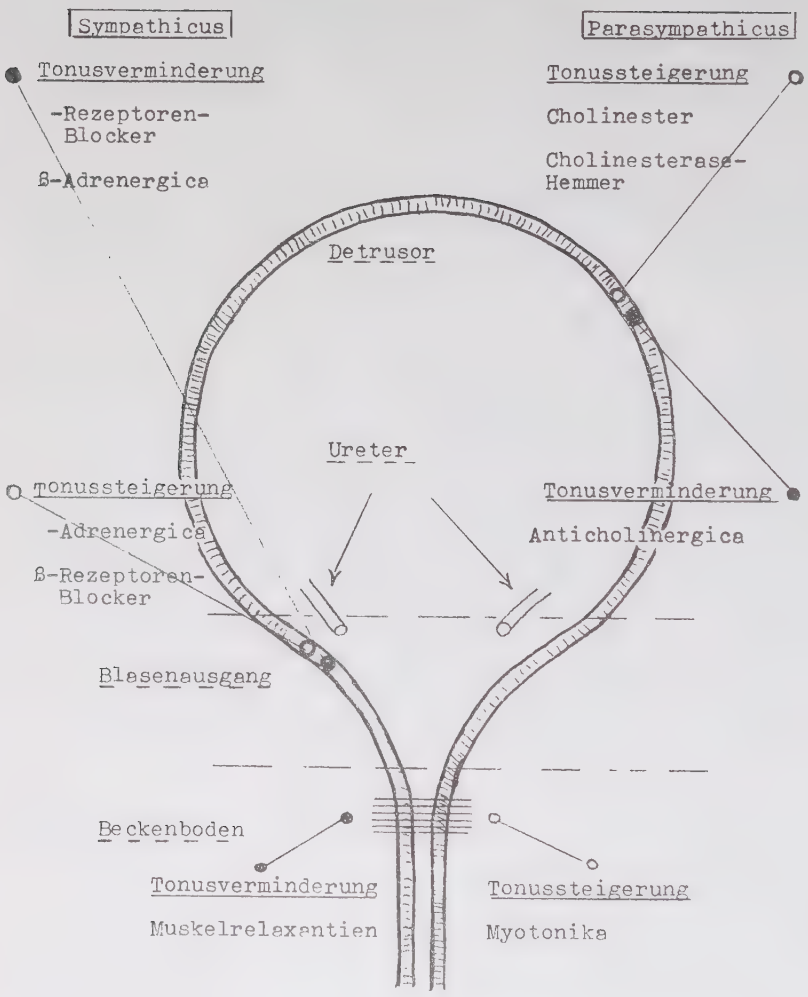


Abb.1 (aus: Stark/Brühl: Urodynamische Technik in der urologischen Fachpraxis)

II.4. Autonome Reaktionen des Blasenmuskels

Unabhängig von der Innervation ist der Blasenmuskel, wie alle glatten Muskeln des visceralen Typs, zu eigenständigen Kontraktionen fähig. Viscerale glatte Muskeln zeigen in ihrem physiologischen Verhalten große Ähnlichkeit mit der Herzmuskulatur. Sie haben ein instabiles Membranpotential und reagieren im Gewebeverbund über größere Bezirke nach Art eines Syncytiums, da die Zellen sehr dicht, bei nur geringer Isolierung, aneinander liegen, so daß eine Erregung (Aktionspotential) direkt übergreifen kann. Außerdem wird die myogene Reizleitung durch "Tight Junctions", Zellbrücken geringen elektrischen Widerstandes gefördert. Das "Alles oder Nichts-Gesetz" der Herzmuskulatur trifft aber für die Blase nicht zu, da ein Aktionspotential nur umschriebene Bezirke zur Kontraktion bringt. Die instabilen Membranpotentiale der einzelnen Muskelzellen depolarisieren mit unterschiedlich ausgeprägter Stärke und Geschwindigkeit. Mehr oder weniger regelmäßig werden dabei Aktionspotentiale ausgelöst, die zur Kontraktion partieller Muskelpartien führen. Die Summe dieser Muskelaktionen bestimmt den 'autonomen Tonus' der Blase. Die autonome Aktivität des Detrusors kann durch nervöse und humorale Einflüsse verstärkt oder gehemmt werden. Bei normaler Blasenphysiologie werden eigenständige Kontraktionen über neurale Faktoren durch Stabilisation des Membranpotentials unterdrückt (32).

Durch Dehnung des Blasenmuskels können ebenfalls Depolarisationen bzw. Aktionspotentiale ausgelöst werden, die eine Tonuszunahme zur Folge haben. Bei chronischer Überdehnung nimmt die Frequenz der Spontanentladungen ab, da sich der Muskel aufgrund seiner Plastizität den neuen Druckverhältnissen anpaßt (17).

Nach Laplace verhält sich der Druck in einem muskulären Hohlorgan gleich der doppelten Wandspannung geteilt durch den Radius (Laplace-Gesetz), d.h. bei geringer Volumenänderung kommt es zu relativ starker Spannungsänderung (33). An der Blase findet die Laplace-Beziehung nur bedingt Anwendung. Durch

die Eigenschaft der tonischen Plastizität steigt die Spannung der Blasenwand bei zunehmender Füllung bis zu einem Grad nur unmerklich an. Die Längenänderung geschieht ganz zu Lasten sog. elastischer Elemente der Muskelfaser. Ist die tonische Plastizität ausgeschöpft, werden auch die sog. kontraktilen Elemente gedehnt, wodurch eigenständige Kontraktionen ausgelöst werden können. Bei intakter Blase wird das Auftreten dieser neural unkontrollierten Detrusor-Aktivität verhindert, da die Reizschwelle der intramuralen Druckrezeptoren vor der Auslösung der Spontanaktivität überschritten wird und die Blase über den Miktionsreflex entleert wird (17, 31).

Von den eigenständigen Muskelkontraktionen sind sog. Ungehemmte Wellen zu unterscheiden. Bei Schädigung des oberen viscero-motorischen Neurons läuft der Spinalreflex, der die Detrusorkontraktion auslöst, ohne zentral hemmende Einflüsse ab (70).

II.5. Blasenverschlußapparat

Der Verschluß der Harnblase wird durch das Zusammenwirken mehrerer struktureller Faktoren gewährleistet:Sphincter internus = glatte Ringmuskulatur; Urethra = glatte Ring- und Längsmuskeln; Sphincter externus = quergestreifter Ringmuskel; Diaphragma urogenitale = quergestreifte Muskeln. Der jeweilige Funktionszustand resultiert aus der Integration verschiedener somatischer und vegetativer inhibitorischer und aktivierender Impulse (57).

Nach moderner Auffassung ist die Eigenständigkeit eines Musculus sphincter internus zu negieren. Der Sphincterstruktur entsprechen Ausläufe des Musculus detrusor, die sich schleifenförmig zum Blasenhals ordnen und in die proximale Urethra übergehen (49; 57; 88). Aufgrund der anatomischen Anordnung dieser Detrusorfasern, die von der mittleren zirkulären (Heiss'-Ringe) und äußeren Längs-Muskelschicht (Detrusorschleifen) ausgehen,

wird der Blasenhals während der Füllungsphase durch den Tonus der Muskelfasern gegen die Spitze des Trigonum gedrückt, welches als feste Gewebsplatte das funktionelle Widerlager der Fundusringe darstellt (57).

Die Lichtung der Urethra ist außerhalb der Miktionsphase durch den Ruhe-Tonus der urethralen Muskulatur verschlossen.

Normalerweise reichen diese beiden Faktoren aus, Kontinenz zu wahren. Im Stress und beim willkürlichen Harnverhalten treten auch die quergestreiften Muskeln in Aktion (71).

Die Harnröhre ist im Diaphragma urogenitale fest verankert. Durch den Tonus der perinealen Muskulatur wird die Harnröhre und der Blasenhals angehoben. Der Blasenhals verstreicht, wodurch die Funktion der Basisplatte (Base-Plate-Theory nach Hutch) (47) optimal wird (41, 87) (Abb. 2,3)

Tonussteigerung im Bereich der Beckenboden-Muskulatur führt über eine Ausziehung der Urethra zur weiteren Erhöhung des Blasenauslaßwiderstandes (71).

Willkürliches Harnverhalten ist nur begrenzte Zeit möglich, wobei das Miktionszentrum reflektorisch gehemmt wird. Adäquate Reize für die Auslösung des Hemm-Reflexes sind Anstieg des Harnröhrenwiderstandes und Kontraktion des Sphincter externus. Eine Dauertonisierung des quergestreiften Sphincters kann aber bei Ausfall der glatten Muskeln des Verschlußsystems die Kontinenz aufrecht erhalten (Schramm-Phänomen) (20).

In der Miktionsphase ist der Blasenhals trichterförmig umgestaltet. Die antagonistische Wirkung von Detrusorschleifen und Detrusormuskulatur der Blasenwand erklärt sich aus der anatomischen Faseranordnung (Abb. 2,3). Tonuserhöhung der urethralen Längsmuskeln bei gleichzeitiger Diaphragma-Erschlaffung ermöglichen durch Verkürzung der Urethra [illegible]

erweiterung und dadurch Senkung des Auslaßwiderstandes (4).

Auf die Komplexität der Muskelmechanik und der neurophysiologischen und psychischen Steuerung der Blasenfunktion während der Füllungs- und Miktionsphase sei hier nur hingewiesen. Es ist augenscheinlich, daß Störungen dieses multifaktoriellen Organsystems vielfache Ursachen und Angriffspunkte haben können, die alle in eine diagnostische Abklärung einbezogen werden müssen (57).

Abb. 2 : Basisplatte geschlossen (schematisch)

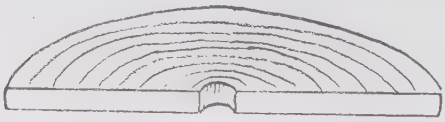
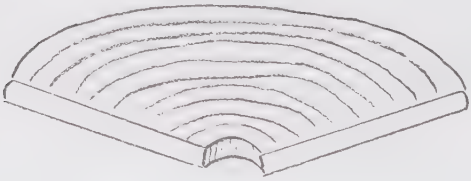


Abb. 3 : Basisplatte offen



(Abb. 2 u. 3 aus : Tammen, H.: Praktische Uroflowmetrie mit dem Mictiograph 14F 45)

II.6. Alpha- und Beta-Rezeptoren

II.6.a) Neurophysiologie

Die Übertragung eines Nervenreizes auf einen anderen Nerven in den Synapsen oder auf einen Muskel in der Motorischen Endplatte erfolgt durch chemische Mediatoren, sog. Transmitter (21). Die Synthese dieser Überträgersubstanzen findet in den praesynaptisch verdickten Nervenenden statt, wo die Transmitter bis zum Bedarf in den synaptischen Bläschen (Vesikeln) gespeichert werden. Durch das Aktionspotential werden die Überträger freigesetzt. Sie diffundieren in den synaptischen Spalt und lagern sich an spezifische Bindungsstellen (Rezeptoren) der postsynaptischen Membran. Die Anlagerung führt zu einer Änderung der Membranpermeabilität für Na- und K-Ionen. Die Erhöhung der Leitfähigkeit kann in den Organen unterschiedlich für eine der beiden Ionenarten bevorzugt sein, so daß das Verhältnis von $P_K : P_{Na}$ (P = Leitfähigkeit) sowohl größer (d.h. Hyperpolarisation) als auch kleiner (d.h. Depolarisation) werden kann. Die Transmittersubstanz Acetylcholin wirkt beispielsweise auf die Schrittmacherzellen des Herzens durch Erhöhung der Kalium-Permeabilität hyperpolarisierend, an der Motorischen Endplatte durch erhöhte Natrium-Leitfähigkeit depolarisierend (54). Im ersten Fall erschwert die Hyperpolarisation die Auslösung eines Aktionspotentials. Die Folge ist eine Abnahme der Schrittmacherfrequenz bzw. Herzstillstand. An der Motorischen Endplatte führt die Depolarisation zur Auslösung eines fortgeleiteten Aktionspotentials mit anschließender Muskelkontraktion.

Entsprechend den bekanntesten Überträgerstoffen Acetylcholin und Noradreanalin unterscheidet man cholinerge und adrenerge Nerven. Acetylcholin vermittelt die Reizübertragung an den praeganglionären Synapsen des vegetativen Nervensystems, im postganglionären Parasympathicus, an den Motorischen Endplatten und den sympathisch innervierten Schweißdrüsen.

Noradrenalin ist Transmitter im Bereich des postganglionären, efferenten Sympathicus. Das in den chromaffinen Zellen des Neben-Nieren-Marks und der Paraganglien gebildete Adrenalin wirkt im gleichen Bereich reizübertragend wie Noradrenalin. Während eine spezifische Beeinflussung des ZNS durch Pharmaka nur begrenzt möglich ist, steht insbesondere für das periphere vegetative Nervensystem (postganglionär oder 2. Natron) eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, die in die Reaktion der Transmitter mit dem Rezeptor eingreifen und somit die Tätigkeit der Erfolgsorgane verändern lassen. Adrenerge oder cholinerge Mimetika üben eine Wirkung aus, die im Prinzip einer Freisetzung von Noradrenalin oder Acethylcholin entspricht. Dabei können die Pharmaka direkt mit dem Rezeptor reagieren oder indirekt wirken, indem sie die Transmitter-Konzentration am Rezeptor durch vermehrte Freisetzung oder Abbauhemmung erhöhen.

Lytika hemmen die Reizübertragung. Sie können dabei den Rezeptor reversibel oder irreversibel für den Transmitter blockieren oder durch negativen Einfluß auf die Synthese und/oder Freisetzung der Überträgersubstanzen die Konzentration am Rezeptor erniedrigen, ebenso wie verstärkter Abbau zu erniedrigter Transmitterkonzentration und damit verminderter Impulsübertragung führt.

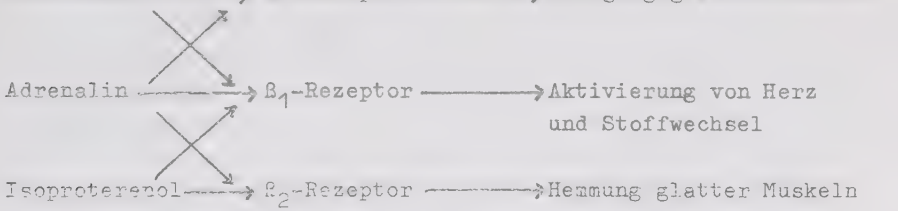
Bei der Untersuchung der Adrenalinwirkung zeigte sich, daß der Effekt am Erfolgsorgan nicht unbedingt mit der Reizung eines sympathischen Nervens identisch war. So wirkt Adrenalin z.B. wesentlich stärker bronchodilatatorisch als das auf Nervenreiz freigesetzte Noradrenalin. Besonders deutlich wurden die Unterschiede in den Versuchen, die erregende oder hemmende Wirkung des Adrenalin durch Sympatholytika wie Ergotamin oder Dichlorisoproterenol aufzuheben. Allgemein kommt es nach Adrenalin durch seine positive Wirkung auf die Herzaktion und Erregung der peripheren Widerstandsgefäße (Engstellung) zum Blutdruck-Anstieg. Nach Vorbehandlung mit Ergotamin, einem α-Blocker wie sich später zeigte, senkt Adrenalin den Blutdruck durch Ver-

minderung des arteriellen Widerstandes. Der Vorgang ist in der Literatur als "Adrenalin-Umkehr" bekannt (28).

AHLQUIST (5) schloß daraus auf das Vorhandensein von zwei unterschiedlichen Rezeptorarten für Adrenalin: α-Rezeptoren, die durch Ergotamin blockiert werden können, ß-Rezeptoren, die trotz Ergotamin mit Adrenalin reagieren.

Die Entwicklung selektiver ß-Blocker wie Dichlorisoproterenol bestätigte diese Theorie. Nach dem ß-Rezeptoren-Blocker Dichlorisoproterenol vermag Adrenalin den Tonus der Darmmuskeln zu steigern, wogegen es sonst tonussenkend wirkt (54).

Die Rezeptoren Theorie stellt sich nach heutiger Auffassung folgendermaßen dar:



(Schema aus Kuschinsky/Lüllmann: Pharmakologie, 6. Aufl. Thieme 1974)

Die Unterteilung in $ß_1$- und $ß_2$-Rezeptoren ergibt sich aus der Möglichkeit, mit Isoprenalin-Derivaten eine selektive Wirkung auf $ß_2$-Rezeptoren zu erzielen.

$ß_1$-Rezeptoren kommen hauptsächlich am Herzen vor, wo sie die Herzqualitäten positiv beeinflussen (positiv chronotrop, inotrop bathmotrop und dromotrop). Im Fettgewebe führen sie zu verstärkter Lipolyse (28).

α- und β_2-Rezeptoren finden sich im gesamten peripheren Sympathicus-Bereich, wobei allerdings die Verteilung und das Verhältnis der beiden Rezeptorarten zueinander in den einzelnen Organen verschieden ist. Durch die unterschiedliche Verteilung ist es möglich, daß, trotz der antagonistischen Einzelwirkung von α- und β_2-Rezeptoren, die Erfolgsorgane synergistisch arbeiten (28). Im kardiovaskulären System führt Adrenalin über β_1-Reaktoren zu verstärkter Herztätigkeit. Gleichzeitig werden die Blutspeicher über α-Rezeptoren, die an den kapazitiven Gefäßen in Haut- und Splanchnicus-Gebiet überwiegen, durch Vasokonstriktion entleert. An den Widerstandsgefäßen der Muskulatur finden sich vermehrt β_2-Rezeptoren. Adrenalin bewirkt hier Vasodilatation. Im Endeffekt tritt nach Adrenalingabe so eine Steigerung des HMV ein, ohne daß der mittlere Blutdruck wesentlich erhöht wird. Da im Bronchialsystem ebenfalls β_2-Rezeptoren überwiegen, ist bei erhöhtem HMV durch Adrenalingabe eine verstärkte pulmonale Belüftung durch Bronchodilatation gesichert (54).

Die zahlreicheren β_2-Rezeptoren am Bronchus erklären auch, warum der Asthma-Anfall mitunter durch ß-Adrenergica durchbrochen werden kann. Die überwiegenden α-Rezeptoren an den Hautgefäßen finden bei der Lokalanästhesie Nutzanwendung, indem den Anästhetica Adrenalin zugesetzt wird, um durch Vasokonstriktion die Resorptionsgeschwindigkeit herabzusetzen (54).

Der Synergismus von α- und β_2-adrenerger Aktivität läßt sich auch an der Harnblase und ihres Verschlußapparates zeigen. In der Detrusormuskulatur finden sich α- und β_2-Rezeptoren, wobei letztere quantitativ überwiegen. Am Blasenverschlußapparat stehen α-Rezeptoren im Vordergrund, wie allgemein die intestinalen Sphincteren über α-Rezeptoren tonisiert werden (28). Adrenalin wirkt auf beide Rezeptorarten. Über die β_2-Rezeptoren wird der Detrusortonus gesenkt.

Gleichzeitig steigt der Blasenauslaßwiderstand, da der Tonus des Sphincterapparates über α-Rezeptoren erhöht wird. Die dargestellte Adrenalinwirkung auf die Blase und den Blasenausgang

führte zu Versuchen, Sympathicomimetica therapeutisch bei Harninkontinenz anzuwenden. Dabei konnten meist die kardialen Nebenwirkungen bei Anwendung von Substanzen mit ß-adrenerger Wirkkomponente nicht überschen werden. Erfolgreiche Versuche mit selektiven α-Adrenergica zur Beeinflussung von Harnblasen- und Urethrafunktion sind in der jüngeren Literatur beschrieben. Eine Senkung des Blasenauslaßwiderstandes durch selektive α-Rezeptoren-Stimulation, wie theoretisch zu erwarten, ist nach Stockamp (83) möglich. Die Wirkung soll aber wesentlich schwächer sein als Widerstandssenkung durch selektive α-Blockade, was durch die geringe Zahl von ß-Rezeptoren am Blasenhals zu erklären ist.

II.6.b) Struktur-Wirkungs-Beziehung von Sympathicomimetica

Wie aus der Formelsammlung (Abb. 4) hervorgeht, sind die meisten Sympathicomimetica chemisch als Phenyl-alkyl-amine aufzufassen, die sich von der Grundstruktur des Phenyl-äthyl-amin ableiten.

Für allein vasokonstriktorische Wirkung (α-adrenerger Effekt) genügt auch schon das relativ einfache Molekül '2-Amino-heptan'. Substanzen dieser Gruppe werden, lokal appliziert, zur Abschwellung von Schleimhäuten benutzt (Nasen-, Augentropfen)(54).

Die Inaktivierung von freigesetztem oder injeziertem Adrenalin und Noradrenalin im synaptischen Spalt geschieht überwiegend durch Rückdiffusion in die praesynaptischen Speichergranula, wo sie für eine erneute Freisetzung zur Verfügung stehen. Nur ein geringer Teil wird fermentativ abgebaut (28). Zu den indirekt wirkenden Sympathicomimetica gehören Substanzen, die die Transmitter aus den Speichervesikeln verdrängen oder die Wiederaufnahme erschweren, indem sie selbst die Speicher besetzen.

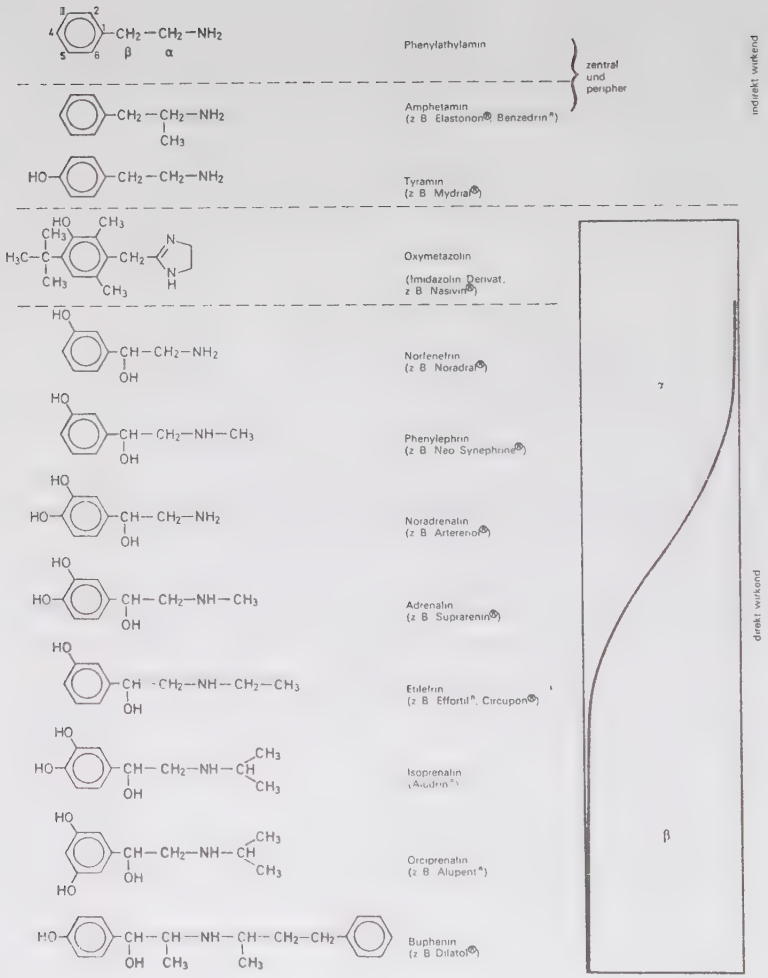


Abb. 4 : (aus: Forth/Henschler/Rummel: Pharmakologie u. Toxikologie)

Direkte Sympathicomimetica haben sog. 'intrinsic activity', d.h. sie wirken an den Rezeptoren als Transmitter (54).

Die zentrale Wirksamkeit einer Substanz ist an die Möglichkeit gebunden, die lipophile Blut-Hirn-Schranke überwinden zu können (28). Ausgehend vom Phenyl-äthyl-amin, das zentral und peripher wirkt (indirekt), zeigt sich, daß phenolische Hydroxylgruppen im Molekül den Übertritt ins ZNS behindern, da die Substanz hydrophil bzw. lipophob wird. Hydrophile Moleküle werden im Darm schlecht resorbiert (Lipoid-Membran) und sind daher oral weniger wirksam. α-Methylgruppen steigern die zentrale Wirksamkeit und erschweren den Abbau der Substanz durch die Mono-amino-oxidase (MAO) der Leber. Dies ist für die orale Wirksamkeit des Amphetamins von Bedeutung (28).

Mit der Einführung von Hydroxylgruppen in das Molekül, insbesondere einer ß-OH-Gruppe, nimmt die 'intrinsic activity' der Substanz zu. Für die primäre Wirkung auf α- oder ß-Rezeptoren ist die Substitution am N der Aminogruppe bestimmend. Je länger die Seitenkette am Stickstoff ist (Methyl-; Äthyl-; Iso-propyl-; Phenyl-iso-butyl-Substituent), um so ausgeprägter ist die selektive Wirkung auf ß-Rezeptoren. Gleichzeitig nimmt die Affinität zu den α-Rezeptoren ab. Ist die Aminogruppe in einen Imidazolring eingebaut, erregt die Substanz ausschließlich α-Rezeptoren (28).

III. Entwicklung und Durchführung der Urethro-Cysto-Tonometrie

III.1. Erste Veröffentlichungen

Urethro-cysto-tonometrische Untersuchungen (syn.: Cysto-Sphincteро-Metrie; Blasen-Druck-Messung; Blasen-Manometrie) dienen der Registrierung der Druck-Volumen-Beziehungen in Harnblase und Harnröhre, um aus der Beobachtung dieser intra-urethro-vesicalen Dynamik Aussagen über die Funktionstüchtigkeit dieser Organe ableiten zu können (76).

Die geschichtliche Entwicklung der urodynamischen Forschung mit Methoden der Manometrie läßt sich bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts verfolgen. 1858 veröffentlichten Heidenhain und Colberg (42) ihre Versuchsergebnisse, die Druckverhältnisse an der isolierten Kaninchenblase bei unterschiedlichen Füllungsgraden mittels eines Wassermanometers zu messen.

Erste cysto-tonometrische Untersuchungen am Menschen gehen auf P. Dubois zurück (24). In der Literatur wird ihm allgemein mit seiner Arbeit von 1876 "Über den Druck in der Harnblase" die Urheberschaft an Blasendruck-Meßverfahren zugesprochen. Schon in dieser historischen Veröffentlichung werden Blasendruck, Intraabdominaldruck (Bauchpresse), Rectaldruck und Uterusstand als wichtige urodynamische Parameter diskutiert.

Mosso und Pellicani (1882) (65), Genouville (1894) (34), Frank-Hochwart-Zuckerkandel (1898) (29), Adler (1918) (1) beteiligten sich neben anderen an der Entwicklung cysto-tonometrischer Methoden. Dabei galt die Fragestellung hauptsächlich der Lösung anatomisch-physiologischer Probleme des unteren ableitenden Harntraktes.

Schwarz (74) versucht 1926 aus den bis dahin veröffentlichten Arbeiten und seinen eigenen Untersuchungsergebnissen ein Resümee urodynamischer Forschung zu ziehen. Im Ergebnis muß Schwarz sich

ebenfalls noch auf Aussagen zur Anatomie und Physiologie beschränken, ohne der Cysto-Tonometrie größere klinische Bedeutung beimessen zu können.

Es sollte Heusser (1939) (46) vorbehalten bleiben, Blasen-Druck-Messungen in die Klinik einzuführen, um die Pathophysiologie der erkrankten Harnblase tonometrisch zu erfassen. Wurden die ersten pharmakologischen Untersuchungen der glatten Muskulatur am Detrusor-Streifenpräparat durchgeführt (74), so sahen Rose und Deakin (1928) (41) mit der Entwicklung des Blasen-Manometers eine Möglichkeit, unmittelbar 'in vivo' den Einfluß von pharmakologisch wirksamen Substanzen auf die glatte Detrusormuskulatur zu messen. Die ersten Beobachtungen der intra-urethralen Druckverhältnisse gehen auf Schwarz und Brenner (1922) (75) im Rahmen ihrer Arbeiten über den Kontinenzmechanismus der Harnblase zurück. Bonney (1923) (14) registrierte den Widerstand in der Harnröhre mit einer Versuchsanordnung, die Blase transurethral von außen zu füllen.

Um spezifisch den Schließungswiderstand im Sphincter-internus-Bereich bestimmen zu können, modifizierte Simons (1936) (79) das Ballon-Katheter-Verfahren (s.u.) für urologische Messungen, wobei er auf langjährige Erfahrungen zurückgreifen konnte, die anderweitig mit diesem Verfahren bei der Manometrie (Sphincterometrie) von Uterus und Oesophagus gewonnen worden waren (63, 97). Bauer (1950) (8) und Brosig (1950) (18) (im deutschsprachigen Schrifttum) verschafften der Urethro-Cysto-Tonometrie über den Rahmen der rein experimentellen Medizin hinaus endgültig Anerkennung als klinische Untersuchungsmethode.

Hartl (1953) (40) führte die Manometrie in die gynäkologische Klinik ein, insbesondere um mit diesem Untersuchungsverfahren den Komplex der weiblichen Harninkontinenz zu klären.

III.2. Entwicklung der heute gebräuchlichen Verfahren

III.2.1. Allgemeine Vorbemerkung

Das Prinzip bei allen Blasendruckmessungen besteht darin, die entleerte Harnblase mit einem geeigneten Medium aufzufüllen und den intravesicalen Druck bei bekannten unterschiedlichen Füllungsvolumina zu messen. Aus dem Verlauf der ermittelten Druckkurve (Basisdruck, Anstiegssteilheit, maximale Druckhöhe, Stress-Peaks) lassen sich Aussagen über die Kontraktionsfähigkeit und den Funktionszustand der nervösen und/oder autonomen Steuerung der Detrusormuskulatur ableiten (58). Bei der Urethrometrie wird über ein in die Urethra eingebrachtes Volumen/Zeit (= Perfusion) der Eröffnungsdruck des Blasenverschlußapparates gemessen und der Druckverlauf über die gesamte Urethralänge (55).

Die Vielzahl von Gerät und Methodik führte immer wieder, bei aller Anerkennung im experimentellen Bereich, zu Zweifeln an der Aussagekraft urethro-cysto-tonometrischer Befundung in der Klinik (53, 68). Um Mißverständnisse und Fehlinterpretationen bei der Auswertung und Beurteilung der einzelnen Manometrie-Verfahren zu vermeiden, schlug die Incontinence-Society auf ihrer Mainzer-Jahrestagung 1974 ein Standarisierungs-Schema für urethro-cysto-tonometrische Messungen vor (6). Aus diesem Schema geht hervor, daß in Abhängigkeit von dem zur Messung verwandten Medium zwei prinzipiell unterschiedliche Verfahren Anwendung finden:

a) Flüssigkeits-Manometrie
b) Gas-Manometrie

Zur besseren Übersicht werden im Folgenden Cysto-Metrie und Sphinctero-Metrie getrennt behandelt.

III.2.2. Cysto-Metrie

III.2.2.1. Flüssigkeits-Manometer

Bei diesen Blasendruck-Meßverfahren dient ein 37° Celsius (körperwarm) temperiertes wässriges Medium, das keine irritierende Reizwirkung auf die Blase ausübt, als Füllungsmittel (z.B.: NaCl-phys.-Lösung; Aqua dest. + Antibiotica-Zusatz)(39). Die Füllung der Blase erfolgt retrograd über einen transurethralen oder percutanen Blasenkatheter aus einem Füllreservoir. Über ein an den Katheter angeschlossenes Registriergerät wird der intravesicale Druck gemessen und graphisch festgehalten. Die Art des zur Messung verwendeten Manometers ist von untergeordneter Bedeutung, solange eine hinreichende Eichmöglichkeit gegeben ist (8). Das Füllungsvolumen wird bestimmt durch die subjektiven Angaben des Patienten über starken Harndrang oder Füllschmerz. Das bis zu diesem Zeitpunkt infundierte Volumen wird mit der Maximalen Blasenkapazität gleichgesetzt (s.u.) (48).

III.2.2.1.a) Intermittierendes Verfahren

Nach der von Bauer (7, 8) vorgeschlagenen Methode wird die Blase über einen transurethralen Blasenkatheter proportioniert (à 50 ml) gefüllt. Der Katheter ist über einen Zweiwegehahn an einen Füllbehälter und an ein Manometer angeschlossen. Die Druck-Messung geschieht intermittierend nach jeder Füllphase.

III.2.2.1.b) Kontinuierliches Verfahren

Kümper-Semm (51) bevorzugen ein Verfahren, das eine kontinuierliche Blasenfüllung bei gleichzeitiger Druck-Messung erlaubt. Bei dieser Methode findet ein zweiläufiger Katheter Anwendung. Ein Katheterlauf ist an einen Pump-Mechanismus oder Irrigator

angeschlossen, der eine gleichmäßige kontinuierliche Füllung gewährleistet. Der zweite Lauf steht mit einem Registriergerät in Verbindung, das durchgehend den intravesicalen Druckverlauf aufzeichnet.

Allgemein wird heute die kontinuierliche Blasenfüllung und Druck-Messung bevorzugt, da sich Höhe, Anstieg und Verlauf der Druckkurve besser darstellen lassen (49). Das intermittierende Vorgehen wird allerdings noch häufig zur Medikamenten-Testung benutzt. Die mechano-manometrische Druckregistrierung scheint zusehends durch die Entwicklung elektronischer Druckwandler verdrängt zu werden (12, 30).

III.2.2.2. Gas-Manometer

III.2.2.2.a) Luft

Der im Vergleich zu Gasen relativ hohe Viskositätsgrad und die Inkompressibilität von flüssigen Medien, führte zu der Überlegung, ob die Anwendung von Luft als Füllmittel bei cystotonometrischen Messungen nicht vorteilhafter sei. Luft ist elastisch. Das unphysiologische Anfüllen der Harnblase erfolgt mit Luft schonender als mit imkompressiblen Flüssigkeiten. Die Belastung der Detrusormuskulatur kommt bei der Luft-Manometrie dem physiologischen Ablauf bei der Auffüllung der Blase durch die Urinproduktion näher (16). Die durch die Fließeigenschaften des Wassers bedingten "Fluid Viscous Drag Artefacts", die zu Fehlbeurteilung der Detrusoraktivität führen können, treten bei der Luft-Infundierung nicht auf (61).

Die Handhabung der Luft-Manometer ist der von Flüssigkeits-Manometern ähnlich. Ein spezieller Meßkatheter (16) mit auffüllbarer Manschette wird transurethral in die Blase geschoben. Die aufgefüllte Manschette (H_2O oder Luft in definierter Menge) gewähr-

leistet bei richtiger Positionierung im Blasenhals einen luftdichten Abschluß des 'Orificium internum urethrae' um den Katheter. Aus einem Kompressor wird über den Katheter Luft in die Blase gefüllt. Limitierender Faktor für das Füllungsvolumen sind ebenfalls subjektive Angaben des Patienten über ein nicht länger zu tolerierendes Völlegefühl der Blase. Die Druck-Messung kann intermittierend oder kontinuierlich geschehen. Bei dem Verfahren nach Goljii (36) erfolgt die Messung successiv mit steigenden Füllungsvolumina. Vor jedem neuen Meßvorgang muß die Blase evacuiert werden.

Bei den modernen Air-Cystometers wird der Blasendruck kontinuierlich bei fortlaufender Füllung gemessen (62).

III.2.2.2.b) Kohlen-dioxyd (CO_2)

Ein prinzipieller Unterschied zwischen Air-Cystometer und CO_2-Cystometer besteht nicht (68). Durch den Wechsel des Füllmediums soll die Gefahr einer Luft-Embolie ausgeschlossen werden, da bei der zur Vorbereitung einer Blasendruck-Messung notwendigen Manupilation (Katheterisierung) eine iatrogene Verletzung und ein Übertritt des angewandten Mediums in das Gefäßsystem möglich ist (2, 82).

III.2.2.3. Füllgeschwindigkeit

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über die Geschwindigkeit, mit der die Blase bei cysto-tonometrischen Messungen aufgefüllt wird. Das Standardisierungskomitee der International Incontinence Society (6) empfiehlt, bei den Angaben über die Füllgeschwindigkeit drei Stufen zu unterscheiden:

Slow Cystometry	=	< 10 ml/min
Medium "	=	10 - 100 ml/min
Rapid "	=	> 100 ml/min

Die Definitionen gelten sowohl für die Flüssigkeits-Manometrie als auch für die Gas-Füllung. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Angaben, die sich auf ein Irrigator-System beziehen, immer nur Näherungswerte darstellen, da sich die Geschwindigkeit bei zunehmendem Füllungsgrad infolge Abnahme des hydrostatischen Druckes im Vorratsbehälter und gleichzeitigem Anstieg des intravesicalen Druckes ändert (94). Cass u. Mitarbeiter (22) konnten zeigen, daß zwischen langsamer und schneller Blasenfüllung kein wesentlicher Unterschied besteht. Im Vergleich der beiden resultierenden Druckkurven finden sich keine signifikanten Druckabweichungen. Die schnelle Füllung führte lediglich relativ häufiger zur Spontanmiktion bei Erreichen der Maximalen Blasenkapazität. Um den Zeitfaktor einer cystometrischen Untersuchung für Patient und Untersucher möglichst kurz zu halten, schlagen Lapides und Wear (94) vor, bei schätzungsweise kleiner Blasenkapazität eine mittlere Füllgeschwindigkeit zu wählen (ca. 50 ml/min) und bei großer Kapazität, die Blase mit 100 ml/min aufzufüllen. Die Slow-Cystometry bliebe dann besonderen Fragestellungen vorbehalten (35) (z.B. Erster Harndrang bei Reizblase).

III.2.2.4. Spezielle Cystometer

Neben den beiden aufgeführten Grundprinzipien, nach denen Blasendruck-Messungen vorgenommen werden können, gibt es eine Reihe weiterer Verfahren, die hauptsächlich zu Forschungszwecken Anwendung finden (49).

Bei der Cysto-Elektro-Manometrie, wie sie von Kill (50) beschrieben ist, wird die unphysiologische retrograde Blasenfüllung umgangen. Über einen transurethralen oder percutan-suprapobischen Nelaton-Katheter, dem ein Statham-Transducer angeschlossen ist, wird

der intravesicale Druck gemessen, während die Blase sich durch die physiologische Urinproduktion auffüllt.

Boyce (15) entwickelte ein Verfahren, mittels in die Blase eingeführter (transurethral) Elektroden die Detrusoraktivität bei unterschiedlichen Füllungsvolumina der Blase elektro-myographisch zu messen (EMG der Harnblase).

Fritjoffson et alter (30) messen den intravesicalen Druck mit einem speziellen Meß-Katheder, in dessen Spitze zwei Micro-Transducer eingebaut sind (Micro-Sensor-Verfahren).

Analog benutzen Boedecker und Witt im 'Micro-Tip-Verfahren' einen modifizierten Herzkatheter (Miliar), um ein Urethra-Profil aufzuzeichnen (12).

III.2.3. Sphinctero-Metrie

III.2.3.1. Ballon-Katheter-Verfahren

Das für die Urologie von Simons (79) modifizierte Ballon-Katheter-Verfahren stellte eine der ersten Möglichkeiten dar, den Druck des urethralen Sphincter-Systems zu messen. Bei der Ballon-Katheter-Methode wird ein blind endender Katheter, mit einem auffüllbaren Gummiballon an der Spitze, soweit in die Urethra vorgeschoben, daß der Ballon in den für den Verschluß maßgeblichen Teil der Urethra zu liegen kommt. Durch Einfüllen einer definierten Flüssigkeitsmenge wird der Ballon gedehnt und weitet die Harnröhre in seinem Bereich aus. Dieser Dehnung setzt die urethrale Muskulatur Widerstand entgegen, indem sie sich um den Ballon kontrahiert. Die Stärke der Kontraktion wird über ein an den Katheter angeschlossenes Manometer gemessen. Das Verfahren wurde zu sphinctero-metrischen Untersuchungen der männlichen Harnröhre angewendet, konnte sich aber in der Urologie und Gynäkologie allgemein nicht durchsetzen (25, 44).

III.2.3.2. Perfusions-Verfahren

III.2.3.2.a) Flüssigkeits-Perfusion

In Umkehrung der physiologischen Blasenentleerung wird bei der Perfusions-Urethro-Metrie der Druck gemessen, der aufgebracht werden muß, um ein Medium (Flüssigkeit; Gas) retrograd transurethral in die Blase strömen zu lassen (9). Der gemessene Druck entspricht dem urethralen Widerstand, der während der Ruhephase (Füllungsphase) der Harnblase Kontinenz gewährleisten muß (23). Die Messung kann punktuell successiv in einzelnen Urethra-Segmenten erfolgen oder kontinuierlich über die gesamte Harnröhrenlänge aufgezeichnet werden. Das kontinuierliche Vorgehen wird heute, wie bei cystometrischen Messungen, bevorzugt (58).

Das Verfahren, den Sphinctereröffnungsdruck über eine Flüssigkeits-Perfusion zu bestimmen, wurde erstmals von Urologen angewandt (44). Es wird ein Katheter so in die Harnröhre positioniert, daß das Katheterauge allseitig von Sphinctermuskulatur umschlossen ist. Über ein Y-Stück ist der Katheter mit einer Füllvorrichtung (Spritze; Irrigator) und einem Manometer verbunden. Durch Anheben des Irrigators bzw. Kolbendruck der Spritze steigt der Flüssigkeitsdruck im Katheter an, bis der Widerstand im Bereich des Katheterauges überwunden wird und die Meßlösung in die Blase abfließt. Zu messender Wert ist der höchste Manometerstand, der bei diesem Vorgehen erreicht wird (13).

Durch die Entwicklung spezifischer Meßkatheter und moderner Registriergeräte konnte das Verfahren weiter ausgebaut werden, um z.B. den intraurethralen Druck gleichzeitig in mehreren Segmenten zu bestimmen (55).

Brown und Wickham (19) nahmen das Prinzip der Flüssigkeits-Perfusion, um ein durchlaufendes Urethra-Profil aufzuzeichnen. Ein zweiläufiger Katheter wird über die Harnröhre bis in die Blase vorgeschoben. Beide Katheteraugen liegen auf gleicher Höhe. Das eine Katheterlumen wird durch einen Pumpmechanismus

mit konstanter Geschwindigkeit perfundiert. Der zweite Lauf ist an ein Manometer mit durchlaufendem Druckschreiber angeschlossen. Der Katheter wird nun manuell durch die Urethra nach außen gezogen. Der Druckschreiber registriert dabei fortwährend, welcher Flüssigkeitsdruck im Bereich der beiden Katheteraugen aufgebaut wird, bis der Widerstand der die Augen allseitig umschließenden Urethra-Muskulatur überwunden wird und die Meßlösung in die Blase oder nach außen abfließt (Abb. 5).

Harrison und Constable (38) standardisierten das Verfahren durch eine maschinelle Rückzugsvorrichtung mit einstellbarer Geschwindigkeit und eine genormte Perfusionspumpe.

Für die Beurteilung des Urethra-Druck-Profils ist die genaue Kenntnis der Perfusionsrate unerläßlich, da in einem Röhrensystem, wie der Urethra, der Widerstand mit der Perfusionsrate bis zu einem Maximalwert zunimmt (22). Nach allgemeiner Übereinkunft wird die Sphincterometrie heute in der Regel mit einer Flüssigkeits-Perfusion von 5 ml/min und einem Katheter-Rückzug von 1 cm/min vorgenommen (45). Einige Autoren empfehlen, besonders für die Gas-Perfusion (s.u.), hohe Durchflußraten, um eine 'stabile Geometrie' der Urethra zu erreichen (89), d.h. die Harnröhrenwand kann keine Umformungsenergie weiter aufnehmen, das Volumen, das in die Blase fließt, wird unmittelbar vom Perfusionsdruck bestimmt. Bei gegebener (hoher) Durchflußrate beschreibt der Druck das gesamte Kontinenzpotential des Verschlußsystems. Bei kleiner Perfusionsrate und instabiler Geometrie gibt der Druck nur einen Teil der wahren Energiereserve (= Max. erreichbarer Verschlußdruck) wieder (89).

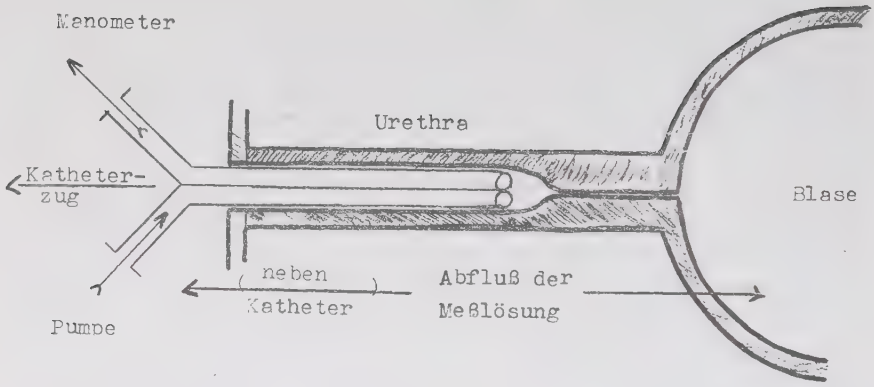


Abb. 5 : (nach Tettamanti/Tscholl/Wörsdörfer: Das Harn=
röhrendruck-Profil)

III.2.3.2.b) Gas-Perfusion

III.2.3.2.b) aa) Luft

Der Gynäkologe Hartl (40) entwickelte ein Verfahren, den Sphinctereröffnungsdruck durch Einblasen von Luft über die Harnröhre in die Harnblase zu bestimmen. Ein Katheter wird in das distale Drittel der Urethra eingeführt und das 'Orificium urethrae externum' mittels einer Gummimuffe luftdicht verschlossen. Zum Einblasen der Luft und zur Messung des dazu notwendigen Druckaufwandes dient ein an den Katheter geschlossenes Blutdruck-Meßgerät (Riva-Rocci-Tonometer). Zu ermittelnder Wert ist der höchste Tonometer-Ausschlag.

III.2.3.2.b) bb) CO_2

Der bei der Erörterung der Cysto-Metrie-Verfahren erwähnte Vorteil des Kohlendioxyd (CO_2) gegenüber Luft als Füllungsmedium trifft im gleichen Maße auch für die Sphincteto-Metrie zu. Um ein durchgehendes Urethra-Druck-Profil zu schreiben, wird, wie bei der Flüssigkeits-Perfusion nach Brown-Wickham, ein Meß-Katheter bis in das Blasenlumen geschoben. Unter konstanter Perfusion aus einem CO_2-Cystometer (82) wird der Katheter nun manuell oder maschinell durch die Urethra nach außen gezogen und der Perfusionsdruck fortlaufend registriert. Durch Eichung an einem Hohlorganmodell werden Meßfehler, die auf einem Gasverlust während der Messung beruhen (Abfluß in die Blase und/oder nach außen) ausgeglichen (89).

III.2.4. Kombinations-Verfahren

Zur besseren Beurteilung der Funktionseinheit Detrusormuskel und Verschlußapparat kombinierte Enhörning (a.) Cystometer und Ure-

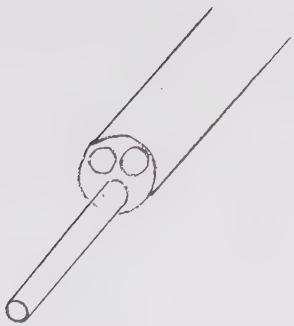
thrometrie, um Blasendruck und intraurethralen Druck gleichzeitig zu messen. Dazu war die Entwicklung eines speziellen mehrläufigen Meß-Katheters notwendig. An diesem Katheter münden die einzelnen Lumina auf unterschiedlicher Höhe (vgl. Abb. 6). Ein Katheterlauf ist mit einer Füllvorrichtung verbunden, die anderen Kanäle dienen der Druckübertragung auf ein Manometer. Bei richtiger Anwendung muß bei der Messung mindestens einer der Meßläufe intraurethral enden und einer im Blasenlumen. Enhörning plazierte das Füllrohr des Katheters in die Blase, um bei kontinuierlicher Blasenfüllung und Druckmessung den Druckverlauf in der Harnröhre zu beobachten. In Abhängigkeit vom Kathetertyp sind eine Reihe Variationen des Enhörning-Prinzips beschrieben (z.B. Cystometrie und gleichzeitige Druckmessung in mehreren Urethrasegmenten) (44). Am häufigsten wird heute nach der von Beck (43) abgewandelten Methode vorgegangen, nämlich bei der Registrierung des Urethra-Druck-Profils den intravesicalen Druck mit zu messen.

In der Literatur sind zahlreiche Meßprogramme aufgeführt, in denen die Urethro-Cysto-Metrie mit zusätzlichen Messungen kombiniert wird, um weitere urodynamische Parameter zu erfassen.

Beispiele:	Urethro-Cysto-Tonometrie	+	Uroflow (52)
	"	+	Urogramm (95)
	"	+	Cystoscopie (68)
	"	+	EMG-Beckenboden/ Rectumdruck (59,93)

Diese erweiterten Manometrie-Verfahren, wie die angeführten Beispiele, bleiben meist umfassenderen Problemstellungen außerhalb der Kliniksroutine vorbehalten, da sie in der Regel die Hand eines erfahrenen und geübten Untersuchers erfordern (82). Von den Kombinations-Verfahren ist das Vorgehen zu unterscheiden, wo im Rahmen einer urodynamischen Untersuchung Uroflow, Manometrie, Cystoscopie und Urogramm zeitlich getrennt erfolgen (82).

a) Längsschnitt



b) Querschnitt

Abb. 6 : Meß-Katheter (schematisch)

III.3. Auswertung von Manometrie-Kurven (Definition der Begriffe)

Bei der Auswertung urethro-cysto-tonometrischer Kurven lassen sich mehrere Meßgrößen bestimmen, die unterschiedlich von den einzelnen Autoren für die Beurteilung herangezogen werden. Wir beschränken uns hier im wesentlichen auf die Definition der Begriffe, da in der Literatur nur wenige Angaben über absolute Druckwerte gemacht werden. Eine statistische Zusammenstellung verbindlicher Normwerte, an der man sich orientieren könnte, gibt es derzeitig noch nicht (6, 48, 96).

Blasenruhetonus: (mm Hg)
Zu Beginn der Blasenfüllung wird die intravesicale Volumenzunahme längere Zeit toleriert, ohne daß der Blasendruck wesentlich ansteigt. Die Kurve verläuft nahezu geradlinig.

Druckanstieg: (mm Hg)
Der Druckanstieg beschreibt die Druckdifferenz zwischen den Druckwerten bei Zunahme des Blasenvolumens um 100 ml. Nach Heidenreich soll die Differenz bei einer normotonen Blase 2 mm Hg/100 ml Blasenfüllung nicht überschreiten. Der Druckanstieg soll nur bis zu einem Blasenvolumen von 300 ml aussagefähig sein (44).

Maximale Blasenkapazität: (ml)
Mit der maximalen Blasenkapazität wird das Füllungsvolumen gleichgesetzt, bei dem der Patient ein subjektiv nicht länger zu ertragendes Völlegefühl oder Druckschmerzen angibt (81). Wir konnten bei unseren eigenen Messungen wiederholt beobachten, daß diese Angabe von hypersensiblen Patienten oder aus Scham, womöglich einzunässen, viel zu früh gemacht wird. Es ist daher für den Untersucher wichtig, die Aussage des Patienten richtig einzuschätzen. Oft hilft ein beruhigender Zuspruch auf den Patienten, einen verfrühten Abbruch der Blasenfüllung zu vermeiden, um der 'realen' Blasenkapazität näherzukommen.

Minimaler Harndrang: (ml)
Der minimale Harndrang bezeichnet das Volumen, an dem der Patient erstmals das Anfüllen der Blase spürt (44, 61, 67).

Effektive Blasenkapazität: (ml)
Max. Kapazität minus Restharn.

Blasen-Streß-Peaks: (mm Hg)
Die Zunahme des intra-abdominellen Druckes beim Hustenstoß überträgt sich auf die Blase. Dieser schnelle kurzzeitige Druckanstieg wird im Cysto-Metrogramm als Streß-Peak sichtbar.

Bauchpresse: (mm Hg)
Durch aktives Pressen, wie zur aktiven Miktion, bei willkürlichem Harnverhalten steigt der intravesicale Druck auf einen Höchstwert an.

Miktionsdruck: (mm Hg)
Miktionsdruck ist der maximale Druck, der beim passiven Harnabgang, Miktion ohne aktives Pressen, durch die Detrusor-Aktivität aufgebaut wird.

Maximaler Miktionsdruck: (mm Hg)
Der maximale Miktionsdruck ist der höchste Druckwert, der bei der aktiven Miktion (Pressen) erreicht wird.

Maximaler Urethradruck: (mm Hg)
Der maximale Urethradruck ist gleich dem höchsten Ausschlag im Urethra-Druck-Profil.

Urethra-Streß-Peaks: (mm Hg)
Urethra-Streß-Peaks lassen sich ebenfalls durch Hustenstöße provozieren. Wie in der Blase sind sie Ausdruck eines kurzen schnellen Druckanstiegs infolge systemischer Muskelkontraktion im Hustenstoß.

Funktionelle Urethralänge: (cm)
Als funktionelle Urethralänge wird die Strecke im Urethraprofil bezeichnet, in der der Druck den intravesicalen Druck übersteigt. Der konkrete Wert (cm) errechnet sich aus der Geschwindigkeit des Papiervorschubs (cm/min) und des Katheterrückzuges (cm/min).

Anatomische Urethralänge: (cm)
Unter anatomischer Harnröhrenlänge gilt die gesamte Strecke zwischen innerem und äußerem Orificium urethrae. Im Urethraprofil ist der Übergang von Harnblase in Urethra an einem steilen Druckanstieg zu erkennen. Nach Passieren der äußeren Harnröhrenöffnung fällt der Druck auf Null ab. Die Ausrechnung erfolgt analog der funktionellen Länge. Klinisch hat die anatomische Länge keine Relevanz.

Maximaler Harnröhrenverschlußdruck: (mm Hg)
Definitionsgemäß versteht man hiermit die Differenz zwischen maximalem Urethradruck und maximalem Blasendruck.

Kontinenz-Quotient:
Der Quotient Urethra-Streß-Peak/Blasen-Streß-Peak kann als Maß der Streß-Inkontinenz betrachtet werden.

$$\frac{\text{Streß-Peak (Urethra)}}{\text{Streß-Peak (Blase)}} = > 1 = \text{Streß-inkontinent}$$

$$= < 1 = \text{Streß-kontinent}$$

Tonometrischer Index:
Dieser von Richter (67) eingeführte Index bezeichnet das Verhältnis von Blasendruck (cm H_2O) zum Füllungsvolumen (ml). Bei Druckregistrierung in mm Hg muß auf cm Wassersäule umgerechnet werden.

$$\text{Tonometrischer Index} = \frac{\text{P (intravesical) (cm } H_2\text{)}}{\text{Vol (intrevesical) (ml)}}$$

Bei normotoner Blase ist der Index kleiner als eins (TI = < 1), bei hypertoner Blase liegt der Wert über ein (TI = > 1).

Compliance:
Analog dem TI bezeichnet die Compliance das Verhältnis der Druck- und Volumenänderung ( ).

$$\text{Compliance} = \frac{\Delta \text{ P (cm } H_2O\text{)}}{\Delta \text{ V (ml)}}$$

C = < 1 normoton
C = > 1 hyperton

III.4. Indikation (Klinische Anwendung)

Unkontrollierter Urinabgang (Enuresis; Inkontinenz), unvollständige Blasenentleerung (Restharn), Mißempfindungen während der Miktion (Dysurie) und/oder häufiges Wasserlassen (Pollakisurie) sind die Dymptome einer Funktionsstörung der unteren ableitenden Harnwege (2). Die causale Pathogenese dieser Symptomatik ist sehr vielseitig, da die physiologische Harnspeicherung und Entleerung an das Zusammenwirken eines intakten multifaktoriellen Organsystems gebunden ist. Als Ursache von Miktionsstörungen kommen myogene und/oder neurogene Dysfunktionen des Blasenmuskels und des Sphinctersystems in Betracht. Ebenso kann die Funktionsstörung psychovegetativ bedingt sein oder auf einem entzündlichen Krankheitsprozess beruhen. Fehlbildungen, Fisteln und Neoplasien müssen als mechanische Faktoren einbezogen werden. Auf den Einfluß von Bauchpresse und Beckenorgane (Uterus; Prostata) auf den intrevesicalen Druck und den Harnfluß wurde schon hingewiesen.

Als Voraussetzung einer sinnvollen Therapie ist daher eine genaue Funktionsanalyse hinsichtlich des Innervationszustandes und der Muskeldynamik von Harnblase und Harnröhre erforderlich. Diese Funktionsprüfung ist Aufgabe der Urethro-Cysto-Tonometrie. Der Aussagewert besteht dabei vornehmlich darin, bei Vorliegen einer symptomatischen Funktionsstörung, den Bereich der neurogenen Dysfunktionen differential-diagnostisch auszuschließen oder von den nicht anatomisch-mechanisch bedingten Störungen abzugrenzen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Abgrenzung der sog. Stress-Inkontinenz zu anderen Inkontinenzformen (Reflex-, Urge- und Überlauf-Inkontinenz) (58, 76).

Blasendruck-Messungen sind vornehmlich aus allen Gründen kontraindiziert, die eine Katheterisierung verbieten.

III.5. Vorstellung des eigenen Verfahrens

III.5.1. Gerät

Zur Durchführung unserer urethro-cysto-tonometrischen Untersuchungen diente ein von uns zusammengestellter Urodynamischer Meß-Platz, der folgende Ausrüstung umfaßte:

1 Untersuchungsliege
2 Paar OP-Handschuhe (steril)
1 Schlitztuch
1 Nierenschale
  Tupfer (steril) mit Betaisadonna^{R}
2 Spritzampullen Katheterpurin^{R}
1 Meß-Katheter (steril) 9 Charr. (Abb. 6)

2 Überleitungsschläuche
5 Dreiwegehähne
4 Luer-Schlauchansätze
1000 ml NaCl-phys. Lösung (körperwarm) + Reserveflaschen

1 Infusionsständer
1 Infusionsbesteck mit Record-Luer-Adapter

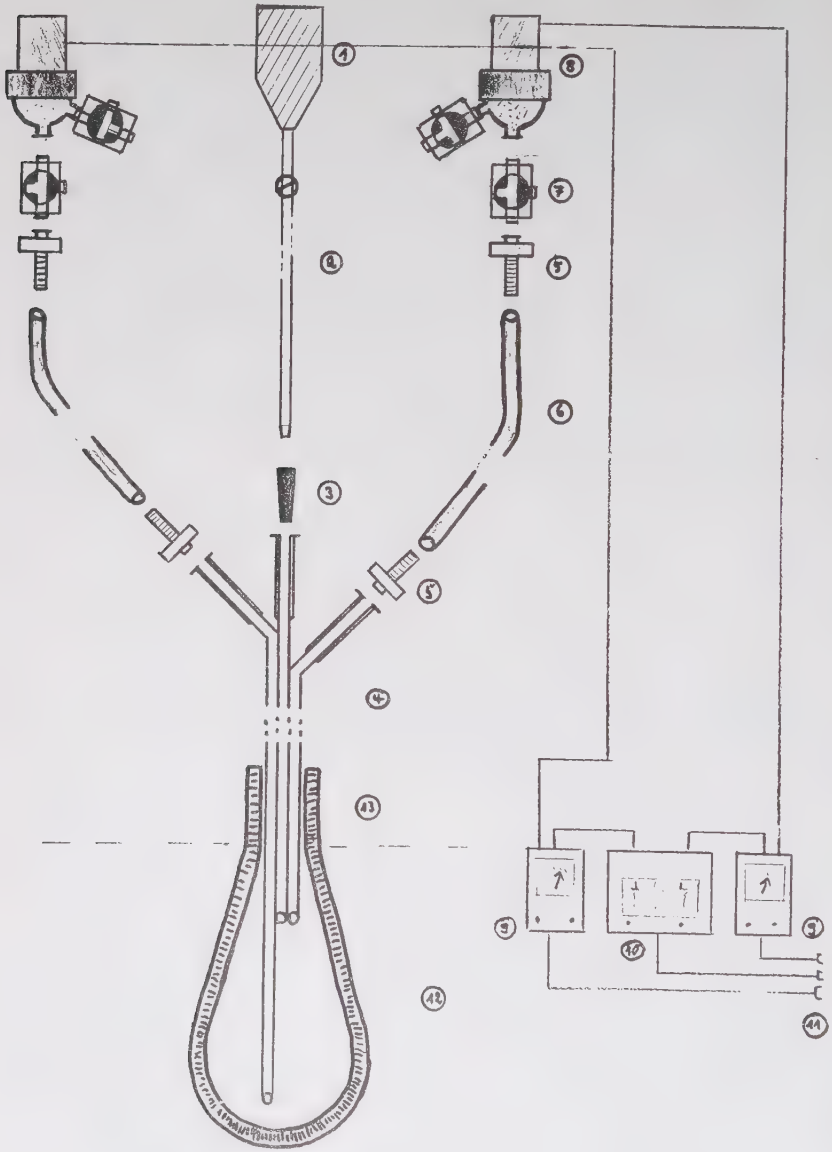
2 Statham-Elemente (SIEMENS)
2 Druckverstärker (SIEMENS)
1 Zweikanaldruckschreiber (SIEMENS)
1 Perfusor (BRAUN-MELSUNGEN)

1 Gerätewagen

Ein Schaltschema mag die Anordnung der einzelnen Elemente verdeutlichen (Abb. 7).

Für unser spezielles Versuchsprogramm erweiterten wir den Meß-Platz um einige Zusatzgeräte (s.u.).

Abb. 7 : Schaltschema der Meßanordnung zur Cystometrie



Index zu Abb. 7:

1. 1000 ml-Flasche NaCl-phys. Lösung
2. Infusionsbesteck
3. Luer-Adapter
4. Meß-Katheter
5. Luer-Schlauchansatz
6. Überleitungsschlauch
7. Dreiwegehahn
8. Statham-Element
9. Druckverstärker
10. Zweikanal-Druckschreiber
11. Zuleitung Steckdose (220 V)
12. Blase
13. Urethra

III.2. Durchführung der Urethro-Cysto-Tonometrie

Unser Vorgehen bei der Urethro-Cysto-Tonometrie basiert auf den von Brown/Wickham (19) und Enhörning/Beck (9, 27) erarbeiteten Grundlagen, Urethra-Profil und intravesicalen Druck über einen mehrläufigen Katheter gleichzeitig zu messen. Die Art des von uns benutzten Katheters geht aus Abb. 6 hervor. Zur Druckregistrierung verwenden wir SIEMENS-Bausteine (Statham-Elemente, Druckverstärker, Zweikanal-Druckschreiber), wie sie u.a. aus dem Monitoring-Programm der Intensiv-Medizin zur Überwachung von Blutdruck und Liquordruck bekannt sind (78).

Die Indikation, eine Blasendruck-Messung durchzuführen, ergibt sich aus der Anamnese und dem Beschwerdebild des Patienten. Eine Blaseninfektion als mögliche Kontraindikation wird zuvor mit dem URICULT^{R}-Test ausgeschlossen. Die Meß-Anlage ist in einem eigens dafür eingerichteten, separaten Untersuchungsraum aufgebaut, so daß während der Messung eine Ablenkung des Patienten durch äußere Störungen (Telefon, Anklopfen, usw.) weitgehenst vermieden wird. Bei weiblichen Patienten ist neben dem Untersucher stets eine Krankenschwester anwesend.

Die ordnungsgemäße Durchführung urethro-cysto-tonometrischer Untersuchungen ist an die positive Mitarbeit der Patienten gebunden, da der Untersucher auf deren subjektive Angaben angewiesen ist und dem Patienten verschiedene Aufgaben abverlangt werden. Außerdem muß der Patient bei der Messung entspannt sein, die Meßwerte würden sonst verfälscht. Jeder Blasendruck-Messung geht daher ein ausführliches Gespräch über die anstehenden Maßnahmen voraus, in dem wir dem Patienten den Untersuchungsgang erklären und auf die Bedeutung seiner Mitarbeit für das Untersuchungsergebnis hinweisen.

Vor der eigentlichen Untersuchung wird der Patient gebeten, auf der Toilette die Blase nach Vermögen vollständig zu entleeren. Anschließend wird der Patient mit freiem Unterkörper, in für ihn bequemster Lage auf die Untersuchungsliege plaziert und die

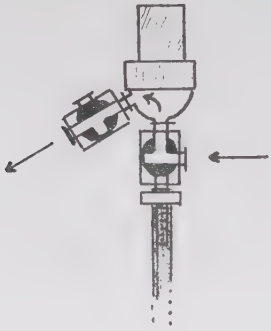
Katheterisierung mit dem Meß-Katheter "lege artis" vorgenommen. Liegt eine Restharn-Bildung vor, kann sich der Harn über den Katheter in eine Nierenschale entleeren und das Volumen gemessen werden.

Bevor der Katheter dem Schaltschema entsprechend (Abb. 7) an die Meßapparatur angeschlossen wird, muß die Anlage auf einen Nullwert eingestellt werden, um den in dem Schlauchsystem bestehenden Systemdruck aus den Meßwerten auszuklammern. Zur Einstellung eines Nullpunktes werden Schläuche und Druckkammern (Statham) durch Durchspülung mit NaCl-phys.-Lösung entlüftet. Der Vorgang ist in Abb. 8 schematisch dargestellt. Es ist darauf zu achten, daß die beiden Druckwandler (Statham-Elemente) und die Blase (Symphysenhöhe) eine gemeinsame Meß-Ebene bilden, da sonst ein hydrostatisches Druckgefälle im Meß-System die Werte verfälscht.

Ist das System vollständig luftfrei, auch minimale Luftbläschen müssen beseitigt werden, wird an den Druckverstärkern der Nullwert eingestellt (Balance-Schalter). Erst jetzt erfolgt der Anschluß an die Meßläufe des Katheters. In gleicher Schaltung, wie zur Entlüftung der Überleitungsschläuche, werden auch die beiden Meßläufe durch kurzes Anspülen entlüftet. Das dabei in die Blase gelangte Volumen fließt zum Teil über den noch offenen dritten Lauf des Katheters (Füllrohr) ab, der nur geringe in der Blase verbleibende Rest kann vernachlässigt werden.

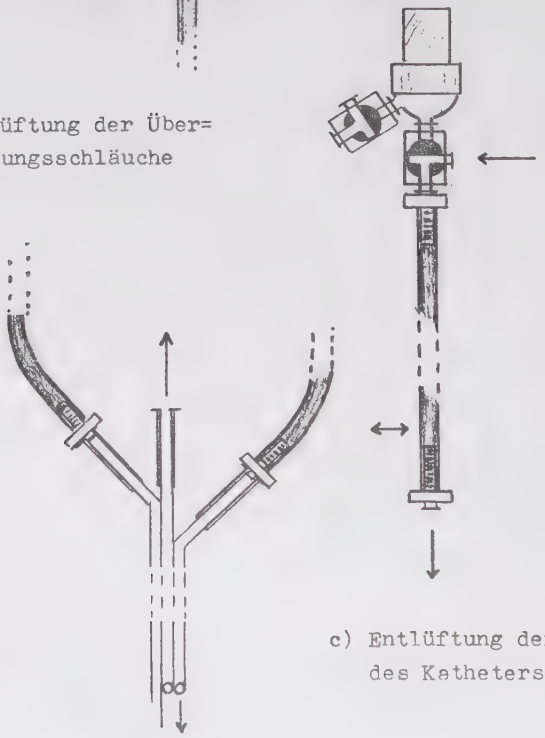
Abb. 8 a,b,c : Schaltschema zur Entlüftung

a) Entlüftung der Druck=
kammer



(Spritze oder Infusions=
flasche mit NaCl-phys.-
Lösung)

b) Entlüftung der Über=
leitungsschläuche



c) Entlüftung der Meßläufe
des Katheters

Nun erfolgt über den Füll-Lauf des Katheters die kontinuierliche Auffüllung der Blase mit körperwarmer NaCl-phys.-Lösung aus der Füllvorrichtung. Durch kurze Hustenstöße des Patienten im Anfangsstadium der Füllung wird anhand des Manometer-Ausschlages die richtige Lage der Katheteraugen kontrolliert (intravesical, nicht wandständig, exakte Druckübertragung) und evtl. korrigiert. Die Füllungsgeschwindigkeit beträgt 50 ml/min. Auf die Variabilität der Geschwindigkeit bei der Benutzung einer 'Tropf-Infusion' zur Blasenfüllung wurde schon hingewiesen.

Der Punkt des Minimalen Harndrangs wird markiert, wenn der Patient erstmals das Auffüllen der Blase spürt. Das entsprechende Volumen wird auf der Volumenskala der Infusionsflasche abgelesen. Bei Maximalem Harndrang, wenn der Patient angibt, eine weitere Füllung nicht mehr tolerieren zu können oder Schmerzen verspürt, wird die Füllung beendet. Das zu diesem Zeitpunkt in der Blase enthaltene Volumen wird der Maximalen Blasenkapazität gleichgesetzt.

Die Blasen-Streß-Peaks ermitteln wir, indem der Patient zu kurzen kräften Hustenstößen aufgefordert wird. Um vergleichbare Mittelwerte der Streß-Peaks zu erhalten, lassen wir die Hustenstöße im Abstand von je 100 ml Füllung wiederholen. Eine Korrelation zwischen Peak-Höhe und intravesicalem Volumen konnten wir nicht beobachten, sieht man davon ab, daß eine optimale Druckübertragung gegeben ist, wenn die Katheteraugen intravesical frei in einem Volumen floatieren. Während des Hustens muß vom Untersucher oder der Schwester darauf geachtet werden, ob es zur Inkontinenz kommt.

Den Druck der Bauchpresse stellen wir fest, wenn der Patient starken, aber noch durchaus erträglichen Harndrang angibt. Der Patient soll wie zur normalen Miktion pressen, doch dabei Urinabgang vermeiden. Mitunter ist bei diesem Versuch ein weiteres Harnverhalten nicht möglich. In diesem Fall bitten wir den Patienten, den Pressversuch abzubrechen und der Miktion "freien Lauf" zu lassen. Auf diese Weise können wir den Miktionsdruck bestimmen. Ist die Blase entleert, wird der ganze Vorgang

wiederholt. Kann die Miktion wieder nicht unterdrückt werden, fordern wir den Patienten auf, die Blasenentleerung diesmal aktiv zu beschleunigen, um den Maximalen Miktionsdruck zu registrieren. Maximale Blasenkapazität ist dann das größte Volumen, das wir in den Versuchen infundieren konnten.

Unterbleibt die Miktion bei den Press-Versuchen und ist die Maximale Blasenkapazität erreicht, lassen wir die Blase über den Füll-Lauf des Katheters ablaufen.

Zur Registrierung des Urethra-Druck-Profils wird eine Perfusor-Spritze mit dem Katheter (Füll-Rohr) (Abb.9) zugfest verbunden. Der Perfusor steht zwischen den leicht gespreitzten Beinen des Patienten auf der Untersuchungsliege. Über einen Dreiwegehahn wird die Blase erneut mit 100 ml NaCl-Lösung aufgefüllt. Obwohl der Einfluß des Blasenvolumens auf das Urethra-Profil nur von untergeordneter Bedeutung ist, sollen nach Heidenreich/Beck (45) maximal 200 ml Blasenfüllung bei der Urethro-Metrie nicht überschritten werden, um vergleichbare Meßbedingungen zu erhalten. Die Perfusor-Einstellung ermöglicht eine kontinuierliche Perfusion von 5 ml/min bei gleichzeitigem Katheterrückzug von 1 cm/min. In der Ausgangslage der Messung liegen die beiden proximalen Katheteraugen in unmittelbarer Nähe des Blasenhalses. Die Einstellung geschieht durch manuellen Katheterrückzug. Plötzlicher steiler Druckanstieg auf dem Manometer während des Zurückziehens zeigt das Erreichen des Blasenhalses an. Durch leichtes Vorschieben des Katheters zurück in die Blase erhält man den richtigen Ausgangspunkt. Zur Begradigung des Katheters wird der Perfusor auf der Liege entsprechend rückversetzt, wobei ein Entgleiten des Katheters aus der Ausgangslage verhindert werden muß (Abb. 10).

Der Katheter wird nun maschinell in den Blasenhals und durch die Urethra nach außen gezogen (Abb. 11).

Abb. 9 : Schaltschema der Meßanordnung zur Urethrometrie

Index:

1. Perfusor mit Perfusorspritze (50 ml)
   (Pfeil = Rückzugsrichtung)
2. Dreiwegehahn
3. Meß-Katheter
4. Statham-Anschluß (vgl. Abb.7)
5. Zuleitung Steckdose (220 V)

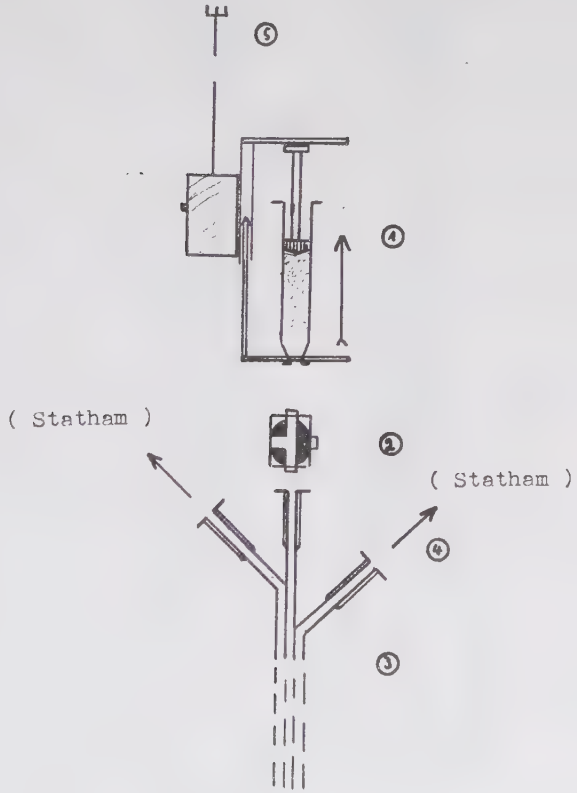


Abb. 10 : Einstellung des Ausgangspunktes der Urethro-
Metrie

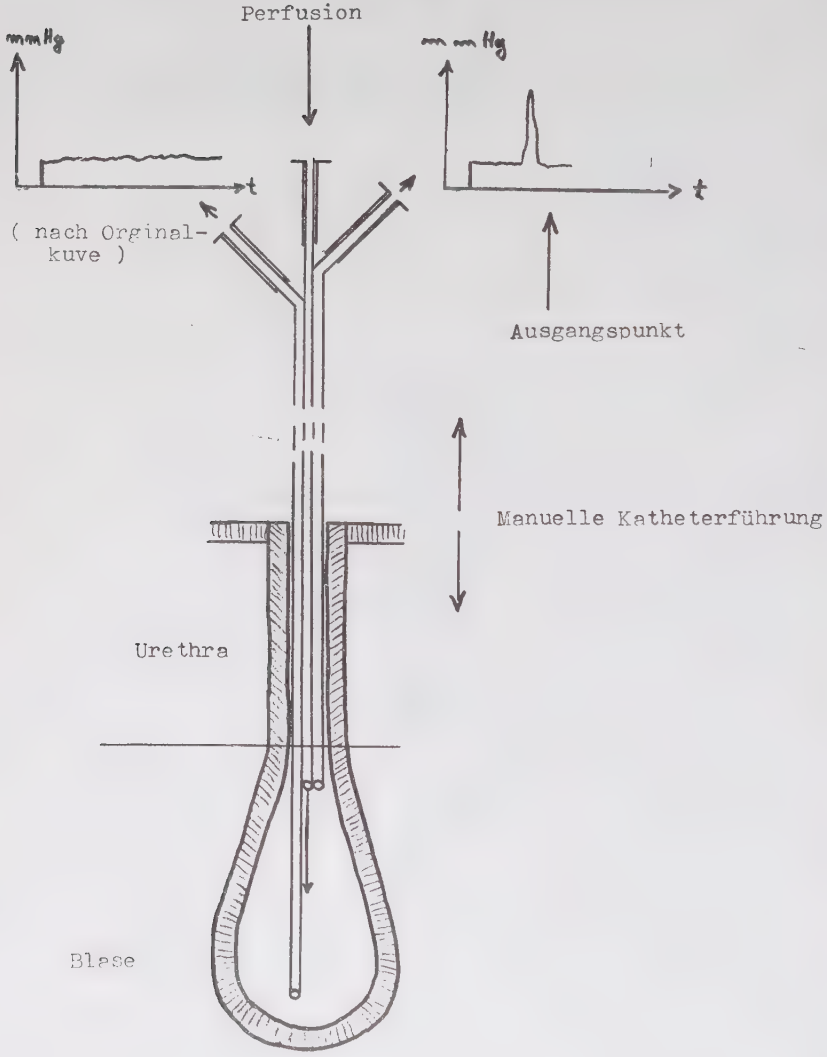
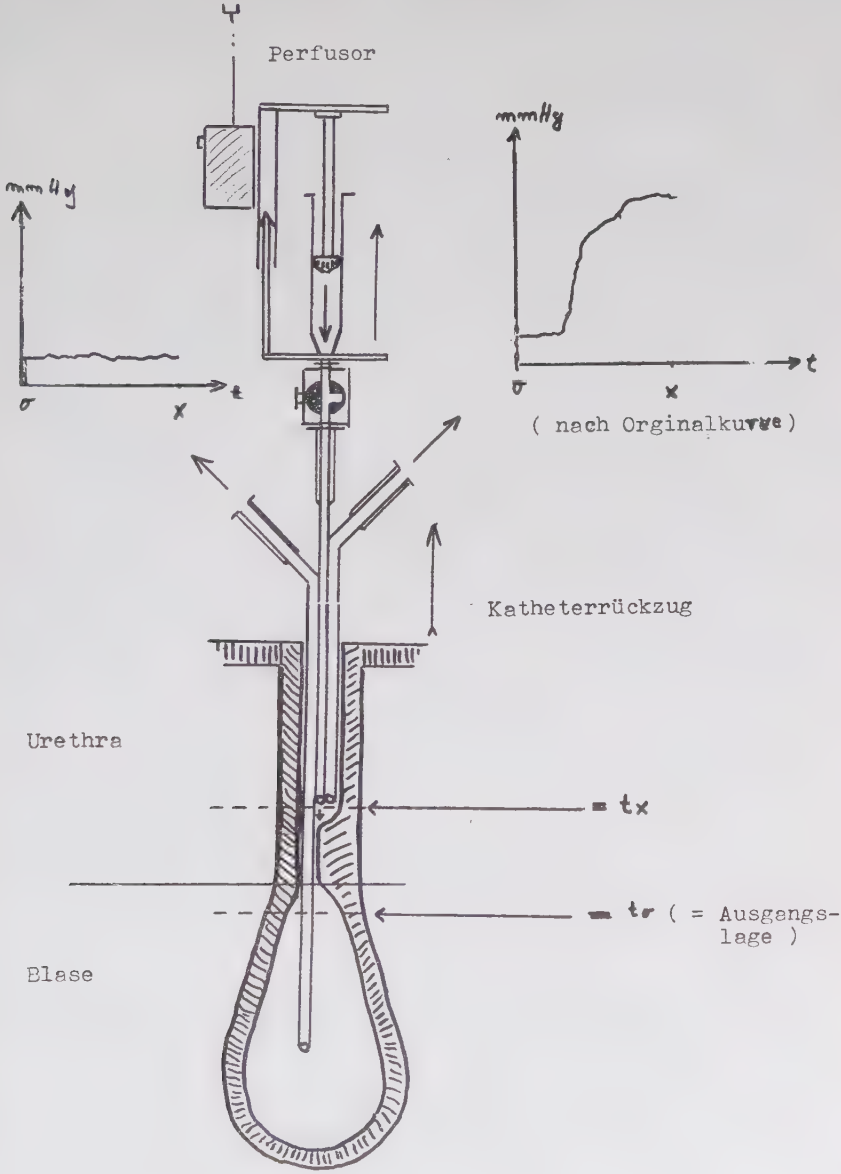


Abb. 11 : Urethro-Metrie (schematisch)



IV. Urethro-cysto-tonometrische Untersuchungen des Beta-Adrenergicum Th1165a

IV.1. Fragestellung

Bei der Untersuchung der Testsubstanz Th1165a gingen wir von folgenden Überlegungen aus: Der Tonus der glatten Muskulatur im Bereich der unteren ableitenden Harnwege wird durch die Summe synergistisch und antagonistisch wirkender sympathischer und parasympathischer Nervenimpulse gesteuert. Entsprechend der unterschiedlichen primären Einzelwirkung der sympathischen oder parasympathischen Aktivität kann die Blasenfunktion mittels adrenerger oder cholinerger Wirkstoffe gezielt beeinflußt werden, indem die einzelnen Komponenten verstärkt oder gehemmt werden. Nach Alquist (5) sind im sympathischen Nervensystem α- und ß-Rezeptoren zu unterscheiden. α-Rezeptoren erhöhen den Tonus der glatten Muskulatur, ß-Rezeptoren senken ihn. Beide Rezeptorqualitäten wurden von Gregg (37) und Stockamp/Schreiter (85) in der Blase und am Blasenhals nachgewiesen, wobei in der Detrusormuskulatur überwiegend ß-Rezeptoren, am Verschlußapparat in der Mehrzahl α-Rezeptoren zu finden sind. Blasentonus und Tonus des Verschlußsystems bzw. Tonusänderungen können manometrisch erfaßt werden (31).

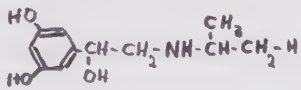
Die zu prüfende Substanz Th1165a gilt als ein selektives Beta-Mimeticum mit besonderer Wirkung auf Bronchialsystem und Uterus (66, 72). Wir wollten mit unseren Versuchen zeigen, welche Auswirkungen sich auf den Tonus von Blase und Blasenhals bei intravenöser Applikation der Substanz ergeben. Theoretisch müßte Th1165a über Stimulation der ß-Rezeptoren zu einer Senkung des Blasentonus und des Blasenauslaßwiderstandes führen. Sollte sich diese Annahme bei den Untersuchungen als richtig erweisen, wollten wir weiterhin beobachten, wie das Ausmaß dieses spasmolytischen Effektes an der Blase mit Nebenwirkungen korreliert, z.B. durch Erregung der ß-Rezeptoren im kardio-vaskulären System. Unsere Versuchsreihe sollte im Ergebnis eine Aussage darüber ermöglichen, ob das Beta-Adrenergicum Th1165a eine besondere

Affinität zu den ß-Rezeptoren im unteren Harntrakt besitzt und damit als speziell urologisches Spasmolyticum brauchbar erscheint.

IV.2. Substanz

Der von uns untersuchte Wirkstoff Th1165a (Prüfbezeichnung) leitet sich chemisch von dem Beta-Mimeticum Orciprenalin (Alupent^{R}) ab. Im Orciprenalin-Molekül ist ein Wasserstoff-Atom des Isopropyl-Substituenten am Stickstoff durch einen p-Hydroxyphenyl-Rest ersetzt (Abb. 12). Durch diese erweiterte Molekülstruktur soll eine günstigere Relation zwischen dem gewünschten spasmolytischen Effekt ($ß_2$-Rezeptoren) und der stimulierenden Wirkung auf die Herzqualitäten ($ß_1$-Rezeptoren) erreicht werden (26). Tatsächlich konnte im Tierversuch und in der klinischen Erprobung von zahlreichen Untersuchern bewiesen werden, daß Th1165a im Vergleich zu den anderen Beta-Mimetica Isoprenalin (Aludrin^{R}) und Orciprenalin (Alupent^{R}) verstärkt auf Bronchien und Uterus wirkt, die kardiale Begleitreaktion dagegen weniger stark ausgeprägt ist. In der Klinik wird Th1165a als Broncholyticum (Berotec^{R}) und zur Tokolyse (Partusisten^{R}) angewandt (60). Neben der oralen und intravenösen Applikation kann Th1165a zur Broncholyse auch als Aerosol gegeben werden.

Orciprenalin



Th 1165a

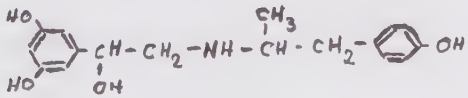


Abb. 12 : (aus Engelhardt/Traunecker : Berotec)

IV.3. Methodik

In unserer Versuchsreihe zur Testung von Th1165a haben wir bei zehn Probanden jeweils 30 - 45 Minuten lang Blasen- und Blasenhalsdruck unter intravenöser Dauerinfusion der Substanz mit unterschiedlicher Konzentration (1 - 6 mcg/min) kontinuierlich gemessen und dabei auf kardiale und andere vegetative Begleitreaktionen geachtet.

Die Druckmessung geschieht in gleicher Anordnung unserer Meß-Apparatur, wie sie zur Durchführung der Urethro-Metrie beschrieben wurde. In Abänderung wird lediglich der Katheter mit einem Heftpflaster am Oberschenkel des Probanden fixiert, so daß die beiden proximalen Katheteraugen über die gesamte Versuchsdauer im Blasenhals verharren. Die Infusion erfolgt über eine Cubitalvene. Zur Herstellung der Infusionslösung wird 1 Ampulle Th1165a (= 10 ml = 0,5 mg) in 250 ml Glucose-5% gelöst. 20 Tropfen (= 1ml) dieser Lösung entsprechen einer Konzentration von 2 mcg (= 2 Gamma) Th1165a. Die Tropfgeschwindigkeit wird mit einem maschinellen Tropfenzähler (Infusomat^{R}, Braun-Melsungen) geregelt (11). Von Versuchsbeginn an messen wir im Fünf-Minuten-Abstand Blutdruck (Riva-Rocci) und Pulsfrequenz (Stopp-Uhr) und halten die Werte in unserem Arbeitsbogen (Abb. 13) fest. Hier werden auch sämtliche Nebenwirkungen notiert (Hitzegefühl, Schweißausbruch, Zittern usw.), die vom Untersucher beobachtet oder vom Probanden subjektiv angegeben werden.

Nach Beendigung des Versuchs bleibt der Proband noch eine zeitlang unter Aufsicht, bis die möglichen Nebenwirkungen abgeklungen sind.

Abb. 13 : Arbeitsbogen (Probe)

VP Name:..... Alter:... Geschlecht: m ( )
w ( )

Größe:.....cm Gewicht.....kg

Gesundheitszustand:.....
.....

B L A S E :
Kapazität: Ruhetonus: Streß-P:
Miktionsdruck:

U R E T H R A :
Funktionelle Länge: Urethrastreßdruck:
Urethraprofil:

Datum: Uhrzeit: Dosis Th1165a:.....
Infusionsdauer:.....

	leer	5	10	15	20	25	30	35
Blasenhalsdruck								
Blutdruck mmHg								
Puls/min								
Reaktionsbeginn								
Reaktionsmaximum								
Bemerkungen								

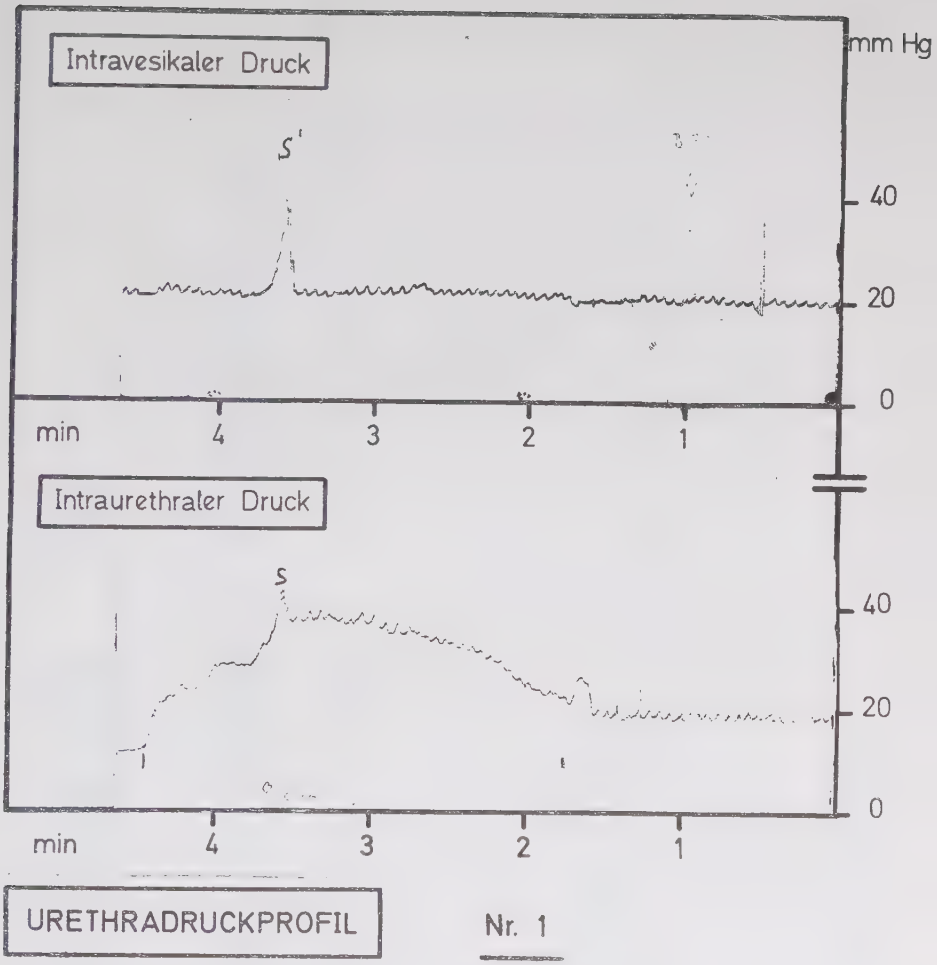
Nebenwirkungen:.....
.....
Beurteilung:.....

IV.4. Auswahl des Patientengutes

Bei der Auswahl unserer Probanden, mit denen wir unsere Versuche durchführen wollten, gingen wir von den Grundsätzen aus, wie sie von Vahlensieck im "Cystometrischen Modell zur Prüfung von Spasmo-Analgetica" (91) gefordert werden. Bei allen Untersuchungen mußte oberster Leitsatz "nil nocere" sein. Eine allein durch unsere spezielle Fragestellung bedingte Belastung für den Probanden sollte so gering wie möglich gehalten werden. Unter Berücksichtigung der bei jeder Katheterisierung möglichen iatrogenen Infektions- und Verletzungsgefahr kamen deshalb für uns grundsätzlich nur Patienten der Urologischen Universitätsklinik Bonn als Probanden in Frage, bei denen eh eine Blasendruck-Messung zur diagnostischen Abklärung zum gleichen Zeitpunkt indiziert war. Ergab diese klinisch indizierte Untersuchung keinen Hinweis auf einen pathologischen Blasenbefund, klärten wir die Patienten über die beabsichtigten Zusatzmaßnahmen auf und baten um ihr Einverständnis. Im Laufe unserer Arbeit wurde uns nur ein einziges Mal die Zustimmung verweigert, weil die Patientin sich zu sehr vor der Infusionskanüle fürchtete. Selbstverständlich unterließen wir in diesem Fall die Versuchsdurchführung.

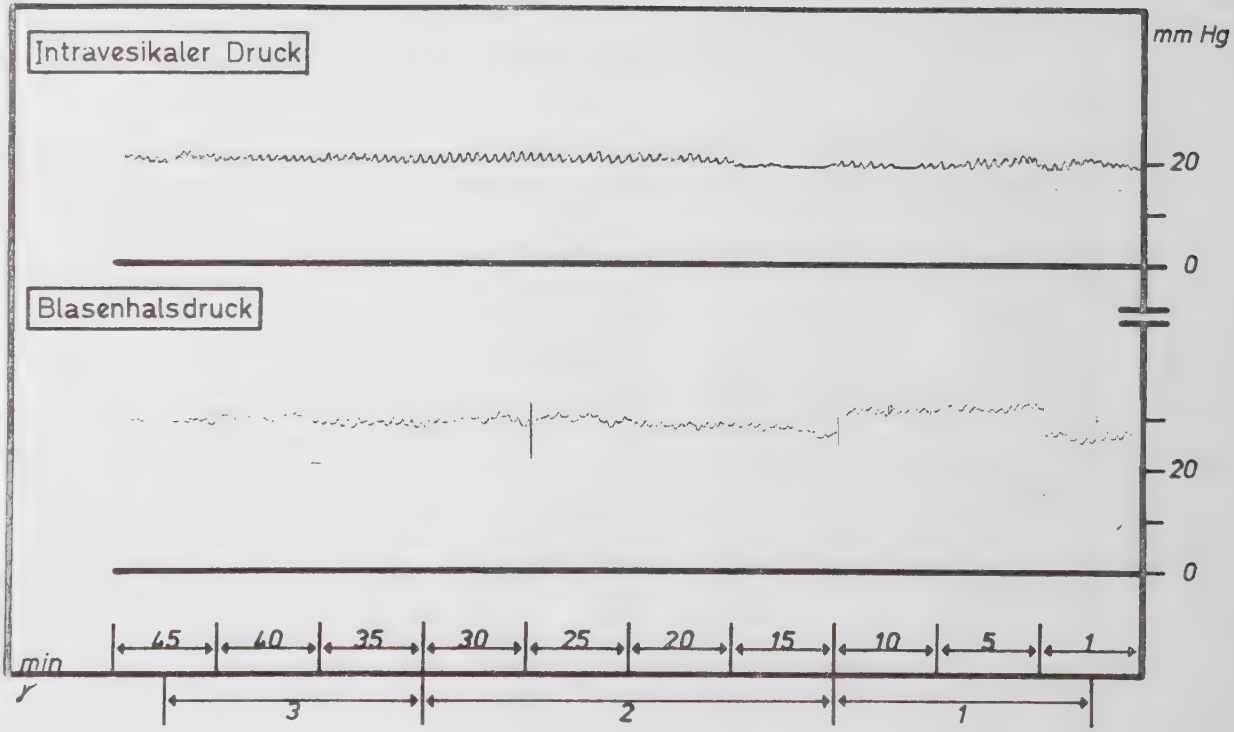
IV.5. Auswertung

Im folgenden Abschnitt sind insgesamt zehn (10) der mit unserer Meßanlage durchgeführten Versuche wiedergegeben. Zur Beurteilung des normalen Blasenverhaltens und zur Positionierung des Katheterauges haben wir das Urethra-Druck-Profil jeder Probandin mit dargestellt. Wie aus den Abbildungen hervorgeht, sind von unseren Original-Versuchskurven jeweils nur ausschnittsweise die 1., 5., 10. Minute usw. aufgeführt, um das Druckverhalten am Blasenhals unter Einfluß von Th1165a-Infusion zu charakterisieren. Die Abbildung der gesamten Versuchskurve schien uns aus graphisch-technischen Gründen unvorteilhaft. Weitere Erklärungen finden sich bei den einzelnen Abbildungen.



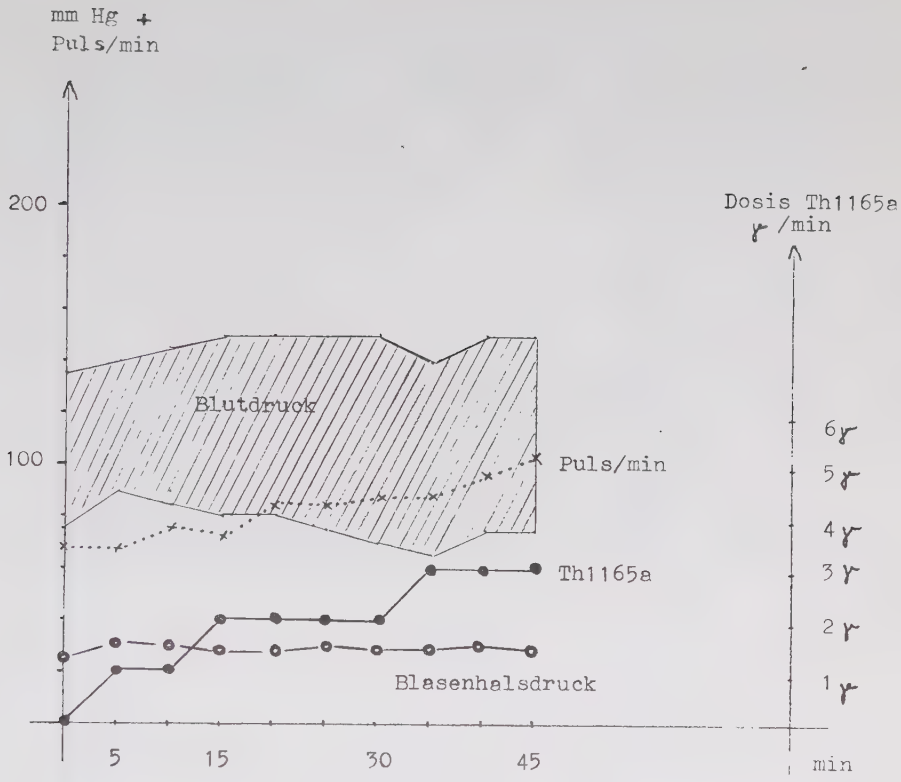
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 1



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 1


mm Hg +
Puls/min
200
100
Blutdruck
Puls/min
Th1165a
Blasenhalsdruck
5
15
30
45
min
Dosis Th1165a
γ /min
6γ
5γ
4γ
3γ
2γ
1γ

Versuch Nr. I

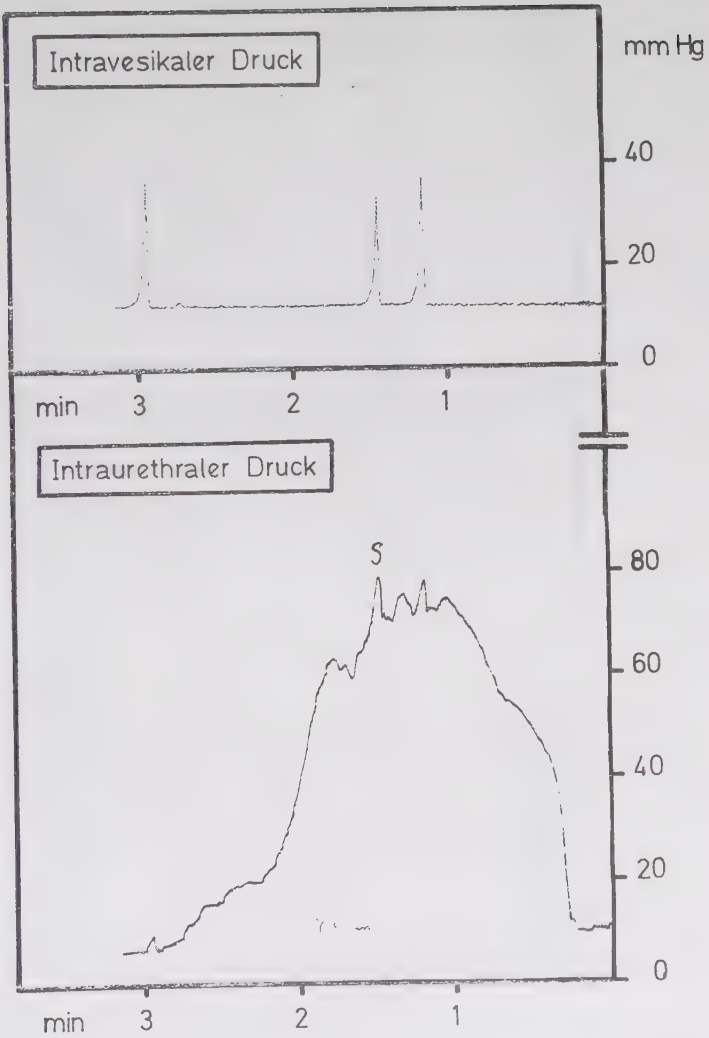
Versuch Nr. I

Die Infusionsdauer beträgt 45 Minuten mit einer steigenden Dosierung von 1 γ - 3 γ Th1165a/min. Innerhalb der ersten 15 Minuten des Versuchs steigt der Druck am Blasenhals von 26 mm Hg auf einen Mittelwert von 29,3 mm Hg an und bleibt trotz Erhöhung der Dosis Th1165a für die restliche Versuchsdauer bei diesem Wert konstant.

Parallel mit der Infusionsdosis nehmen Blutdruck und Pulsfrequenz kontinuierlich zu.

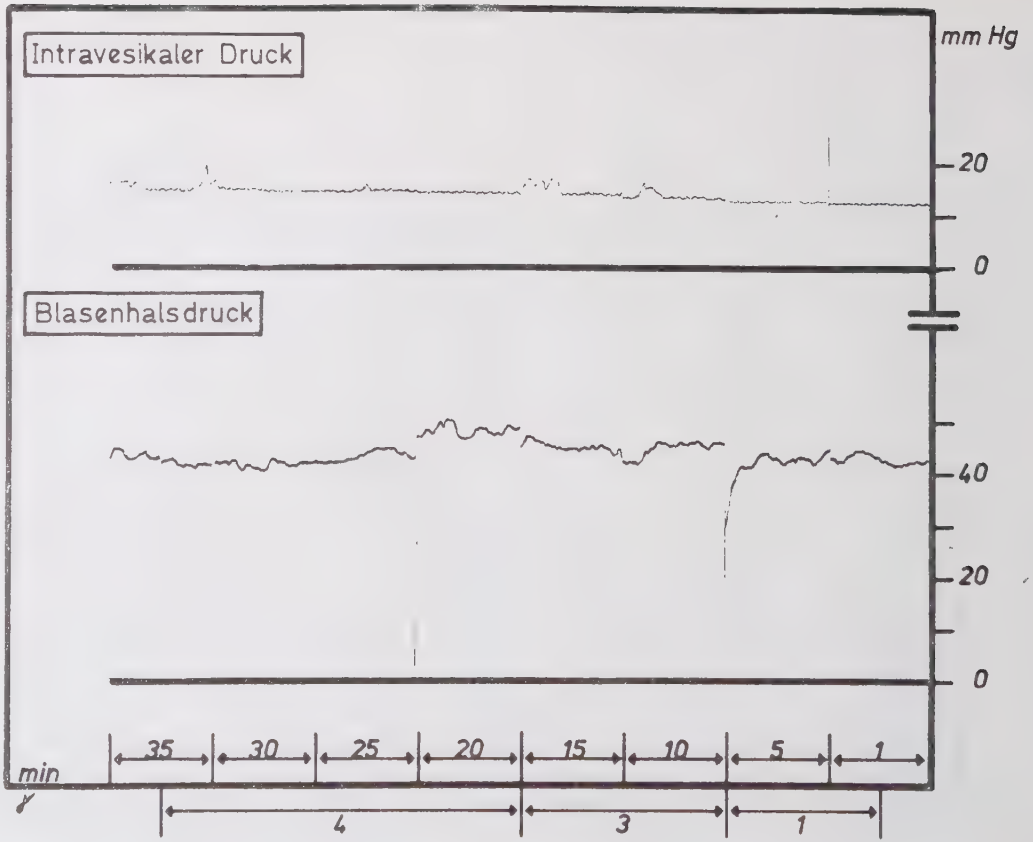
Von Infusionsbeginn an klagt die Probandin über zunehmende unangenehmes Herzklopfen.

Ergebnis: keine signifikante Wirkung am Blasenhals



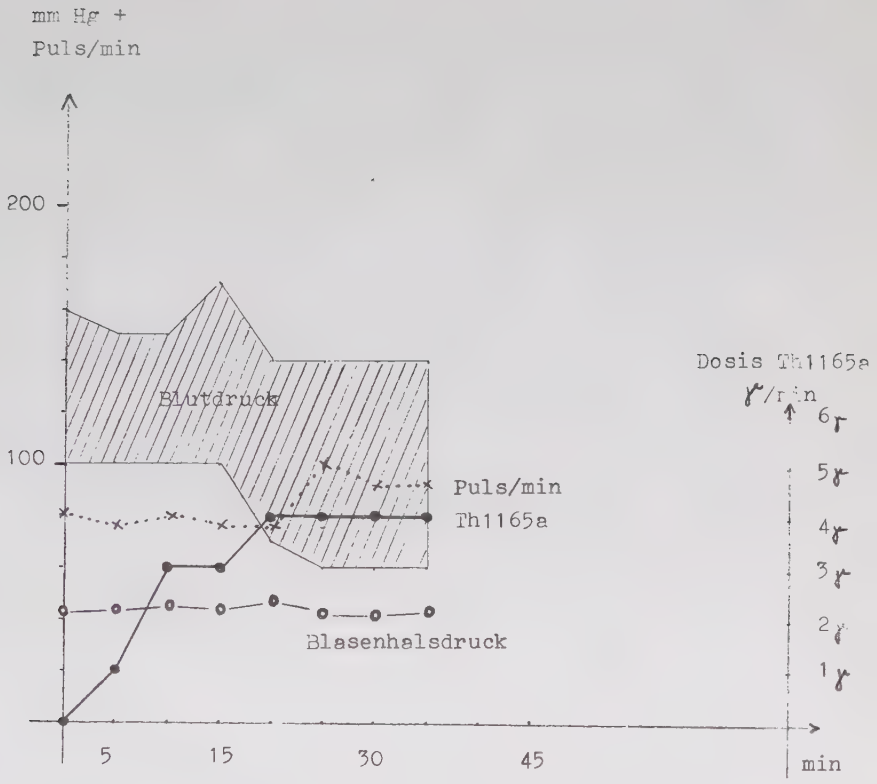
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 2



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 2



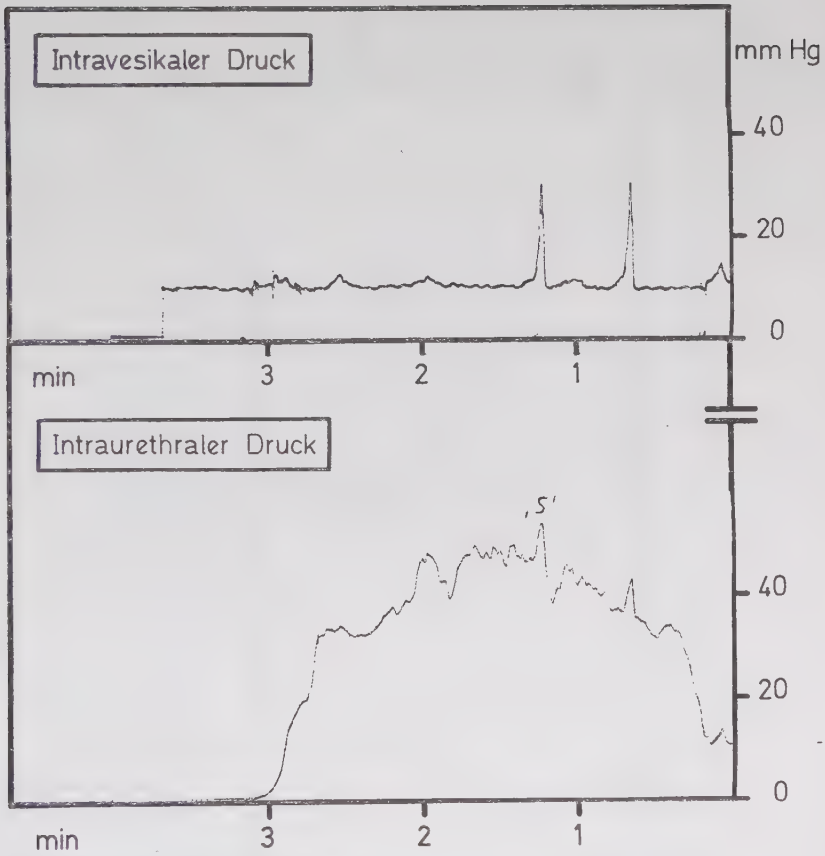
Versuch Nr. II

Versuch Nr. II

Die Infusionsdauer beträgt 40 Minuten mit einer Dosierung von 1 γ - 4 γ Th1165a/min. Während des gesamten Versuches bleibt der Blasenhalsdruck konstant bei durchschnittlich 43,6 mm Hg. Eine signifikante Kreislaufreaktion tritt erst bei einer Infusionsdosis von 4 γ Th1165a/min auf als Vergrößerung der Blutdruck-Amplitude durch Senkung des diastolischen Druckes und im deutlichen Anstieg der Pulsfrequenz.

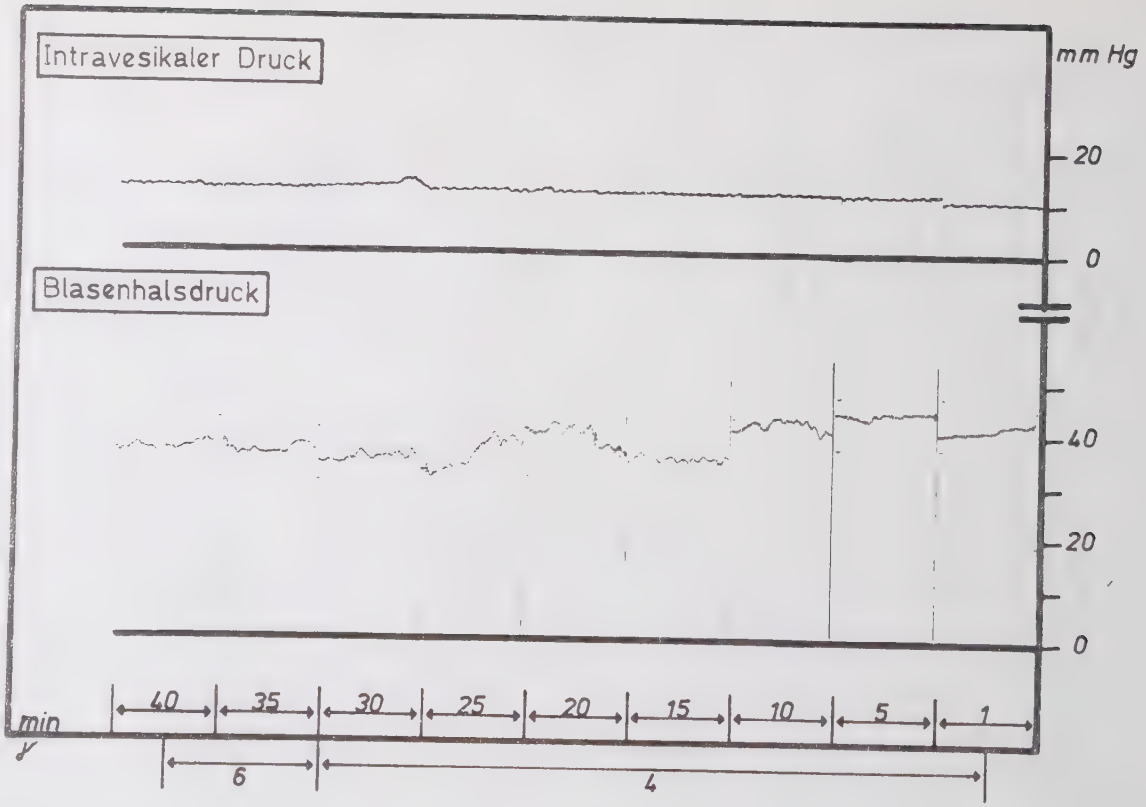
Die subjektiven Nebenwirkungen bestanden bei der Probandin in mit Infusionsbeginn einsetzenden unangenehmen Herzklopfen.

Ergebnis: keine meßbare Wirkung am Blasenhals



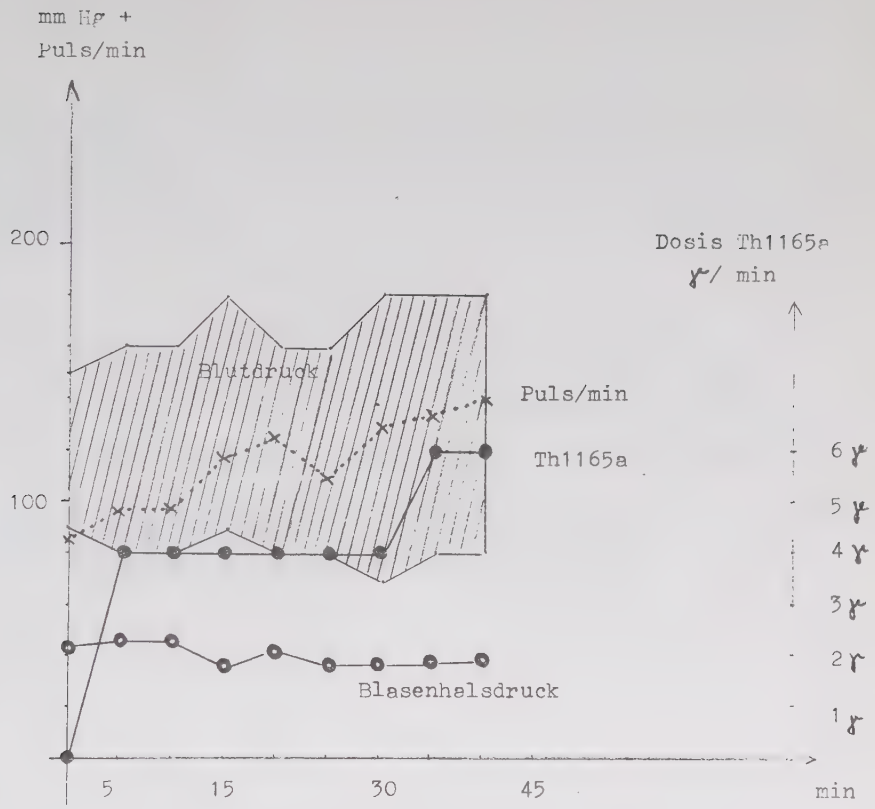
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 3



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 3



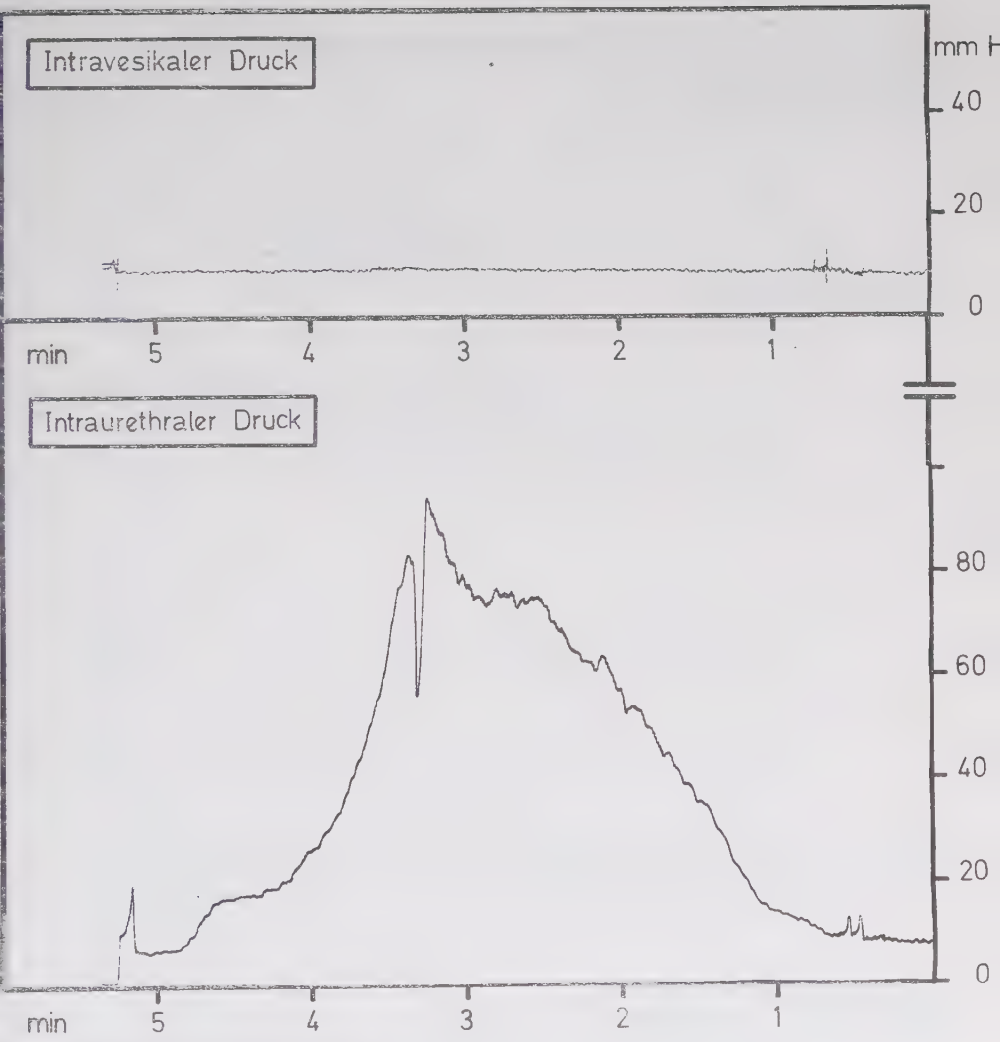
Versuch Nr. III

Versuch Nr. III

Die Infusionsdauer beträgt 40 Minuten mit einer Dosierung von 4 γ - 6 γ Th1165a/min. Nach 15 Minuten langer Infusion von 4 γ Th1165a/min fällt der Blasenhalsdruck von durchschnittlich 42 mm Hg auf einen Mittelwert von 36 mm Hg. Eine weitere Drucksenkung durch Steigerung der Dosis auf 6 γ Th1165a/min läßt sich innerhalb des Versuchszeitraums nicht erzielen.

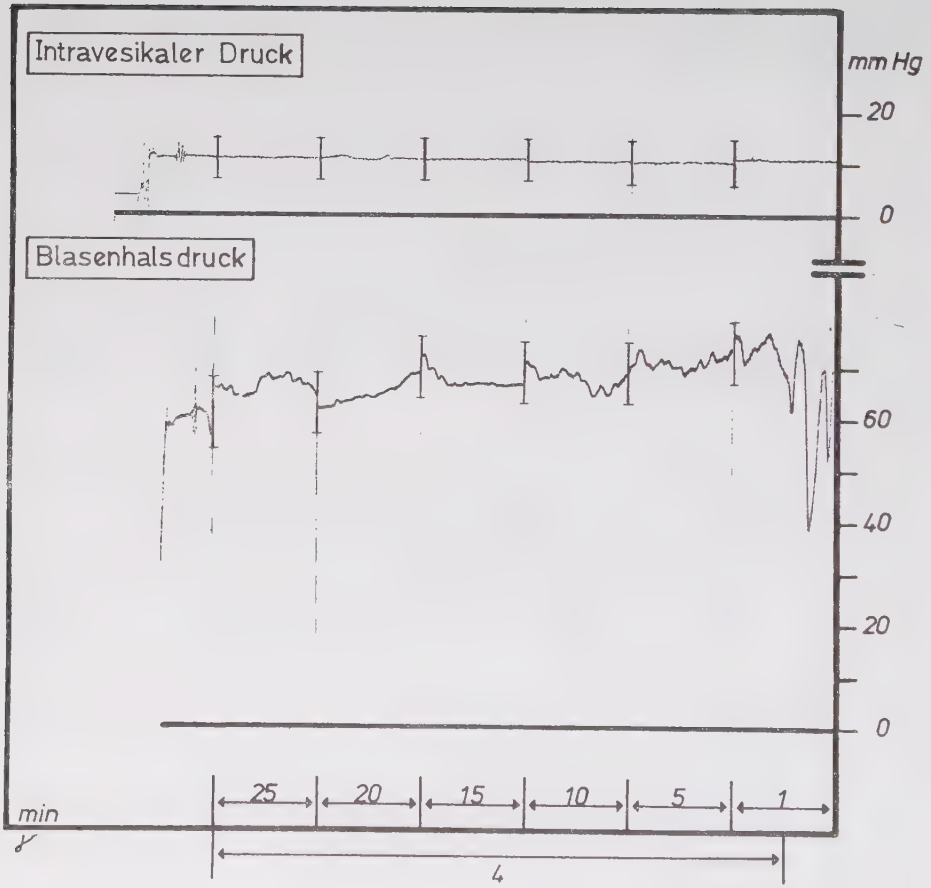
Blutdruck und Pulsfrequenz steigen kontinuierlich an.
Starkes Herzklopfen, kalte Finger und Drehschwindel werden von der Probandin angegeben.

Ergebnis: Senkung des Blasenhalsdruckes um 6 mm Hg nach 15 Minuten Infusion von 4 γ Th1165a/min



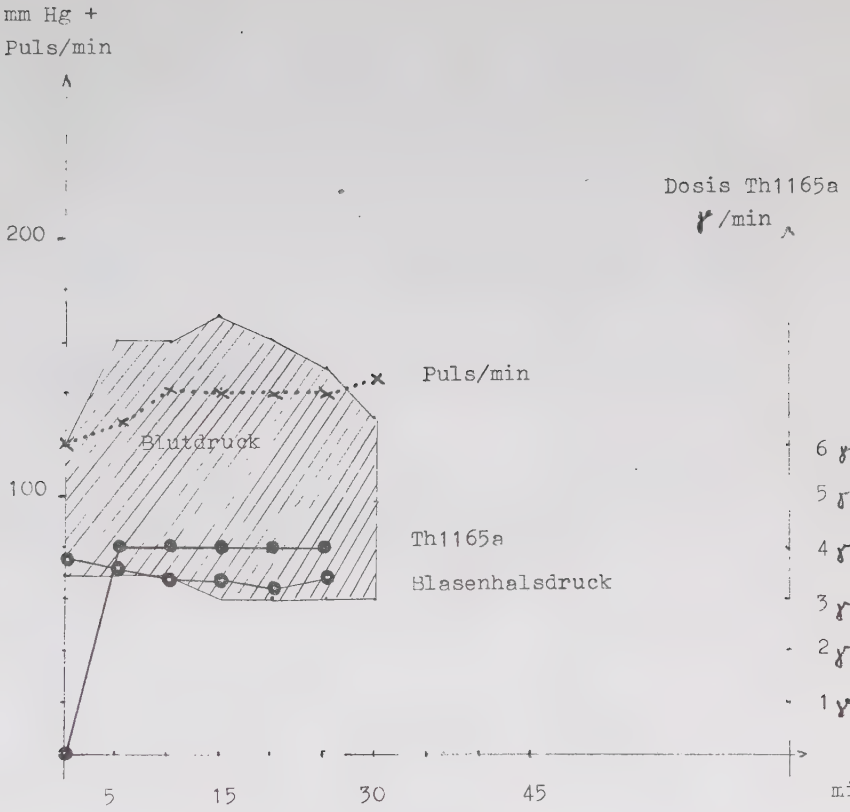
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 4



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 4



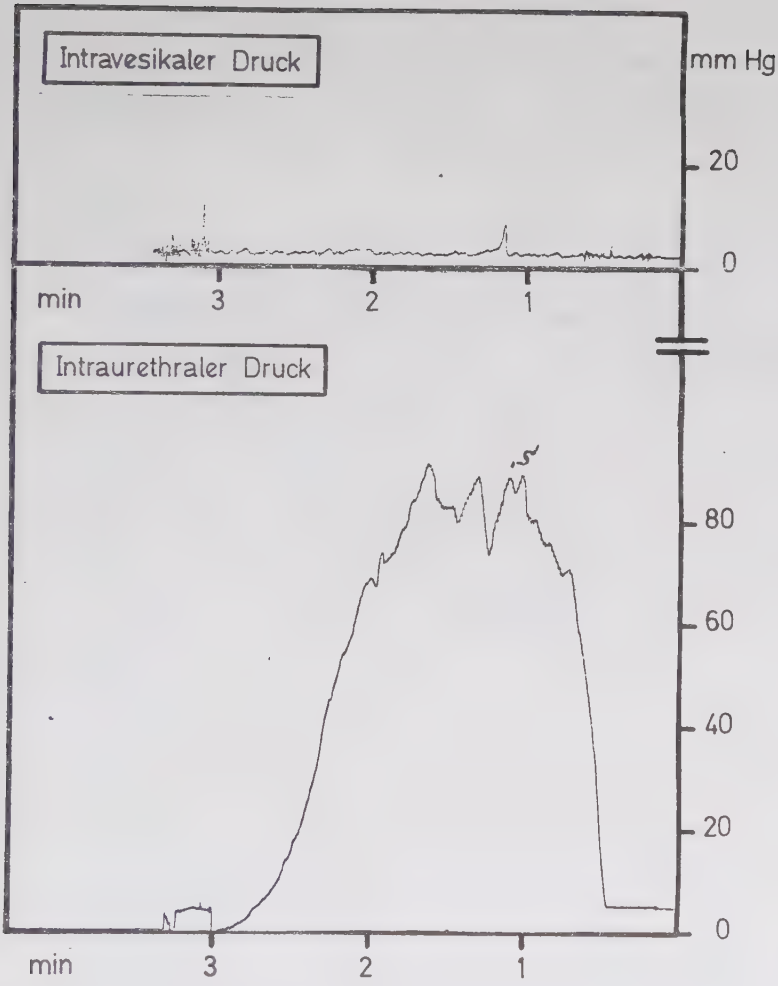
Versuch Nr. IV

Versuch Nr. IV

Die Infusionsdauer beträgt 25 Minuten mit einer Dosis von 4 γ Th1165a/min. Der Blasenhalsdruck sinkt innerhalb von 20 Minuten kontinuierlich ab, um dann wieder leicht anzusteigen. Während der systolische Druck nach 15 Minuten einen Maximalwert von 170 mm Hg erreicht und danach wieder kontinuierlich abnimmt, steigt die Pulsfrequenz auch über die Infusionsdauer hinaus ununterbrochen an.

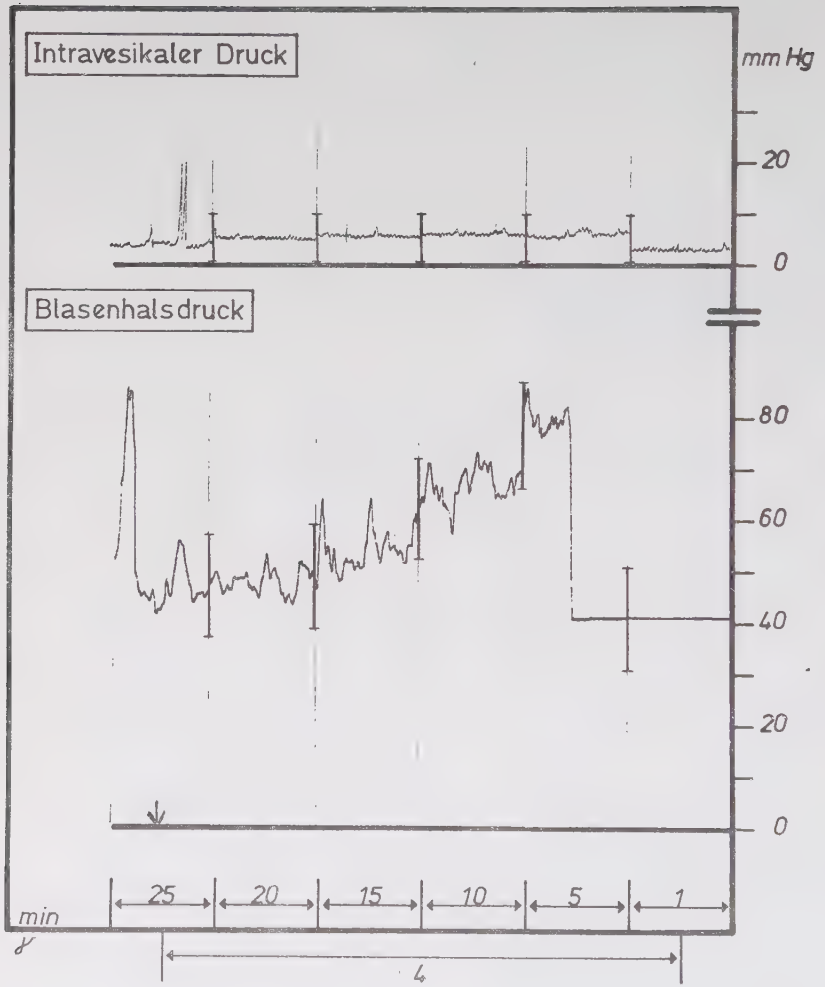
Angaben über stärkstes Herzklopfen und Zittern am ganzen Körper veranlassen uns, den Versuch nach 25 Minuten zu beenden.

Ergebnis: Kontinuierlicher Druckabfall am Blasenhals um maximal 12 mm Hg, aber sehr starke cardiale Nebenwirkung



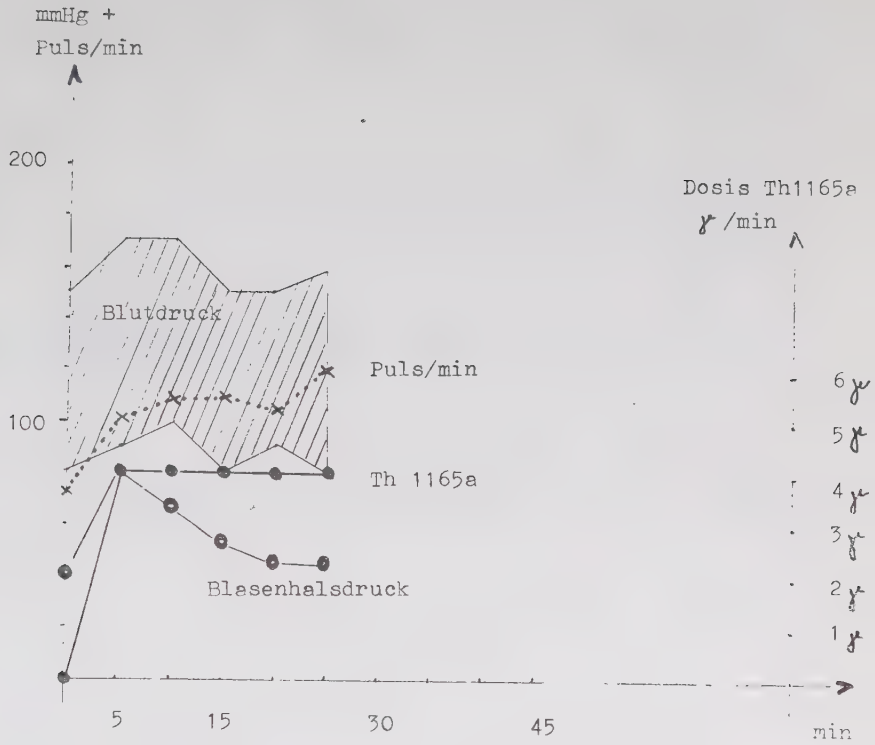
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 5



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 5


mmHg +
Puls/min
200
100
Blutdruck
Puls/min
Th 1165a
Blasenhalsdruck
5
15
30
45
min
Dosis Th1165a
γ /min
6 γ
5 γ
4 γ
3 γ
2 γ
1 γ

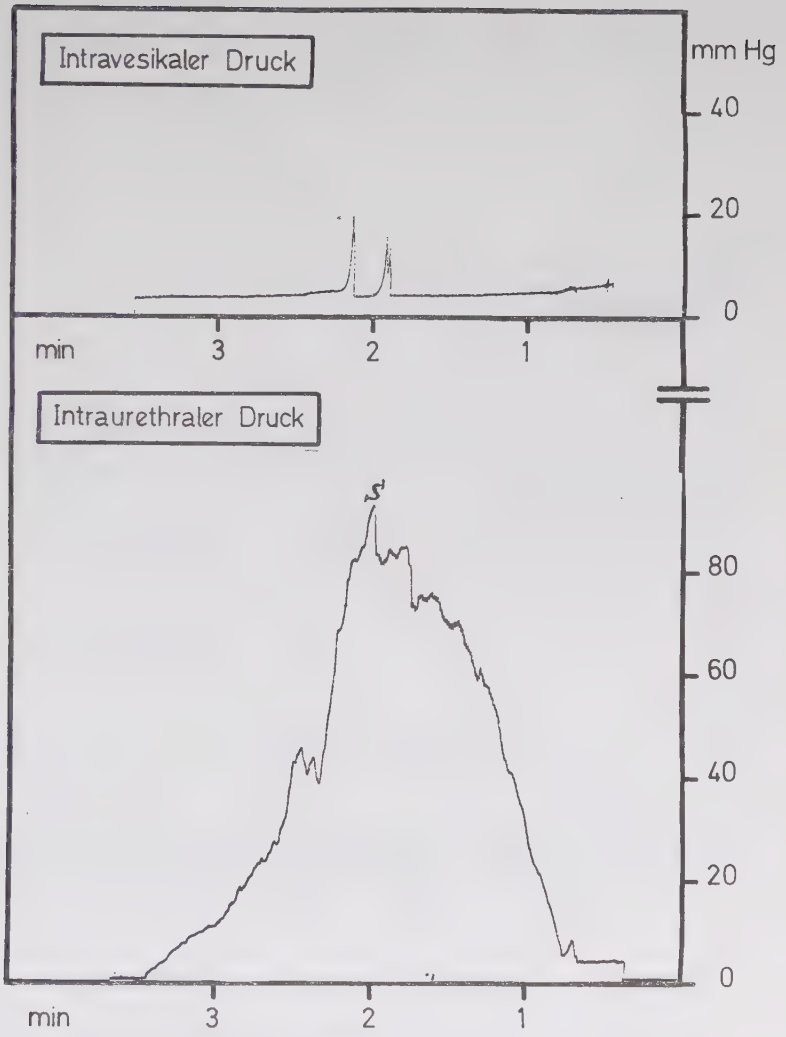
Versuch Nr. V

Versuch Nr. V

Die Infusion läuft über 25 Minuten mit einer Dosis von 4 γ Th1165a/min. Der starke Druckanstieg von 40 mm Hg auf 80 mm Hg Blasenhalsdruck resultiert aus der Korrektur der Katheterlage, die wir nach Vergleich mit dem Urethra-Druck-Profil der Probandin während der ersten Minuten des schon laufenden Versuches vornehmen mußten. Nach der Neueinstellung des Blasenhalses registrieren wir bei der angegebenen Infusionsdosis über 25 Minuten einen konstanten Druckabfall. Bei mäßigen Blutdruckanstieg nimmt die Pulsfrequenz stark zu.

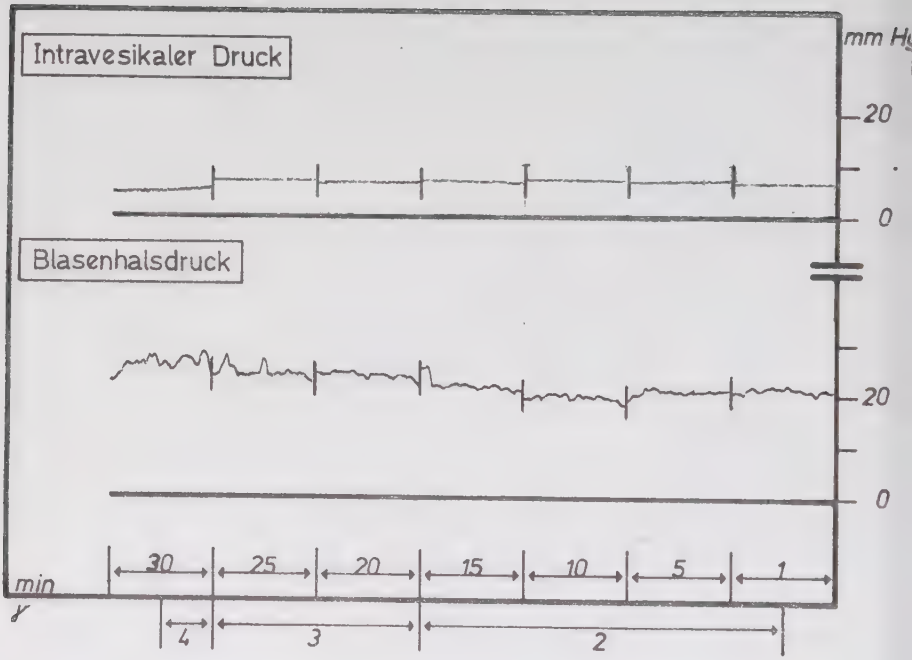
Die subjektiven Nebenwirkungen bestanden in starkem Herzklopfen, Zittern, kalten Extremitäten und allgemeinem Unwohlsein.

Ergebnis: deutliche Druckminderung am Blasenhals

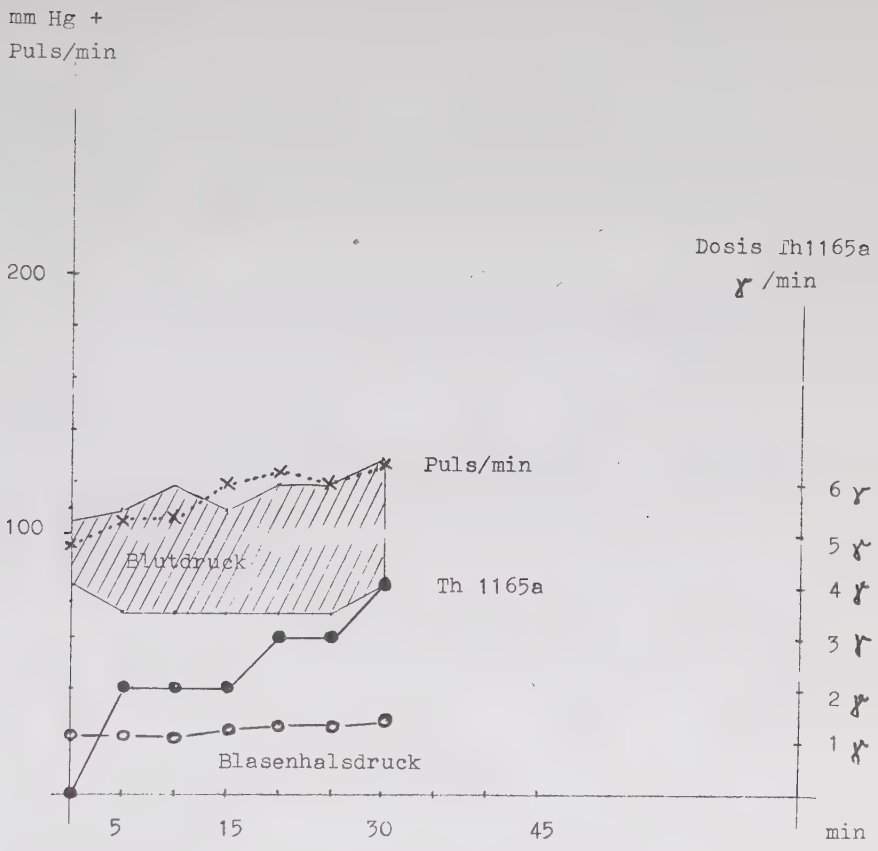


URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 6



VERSUCH Th 1165 a Nr. 6



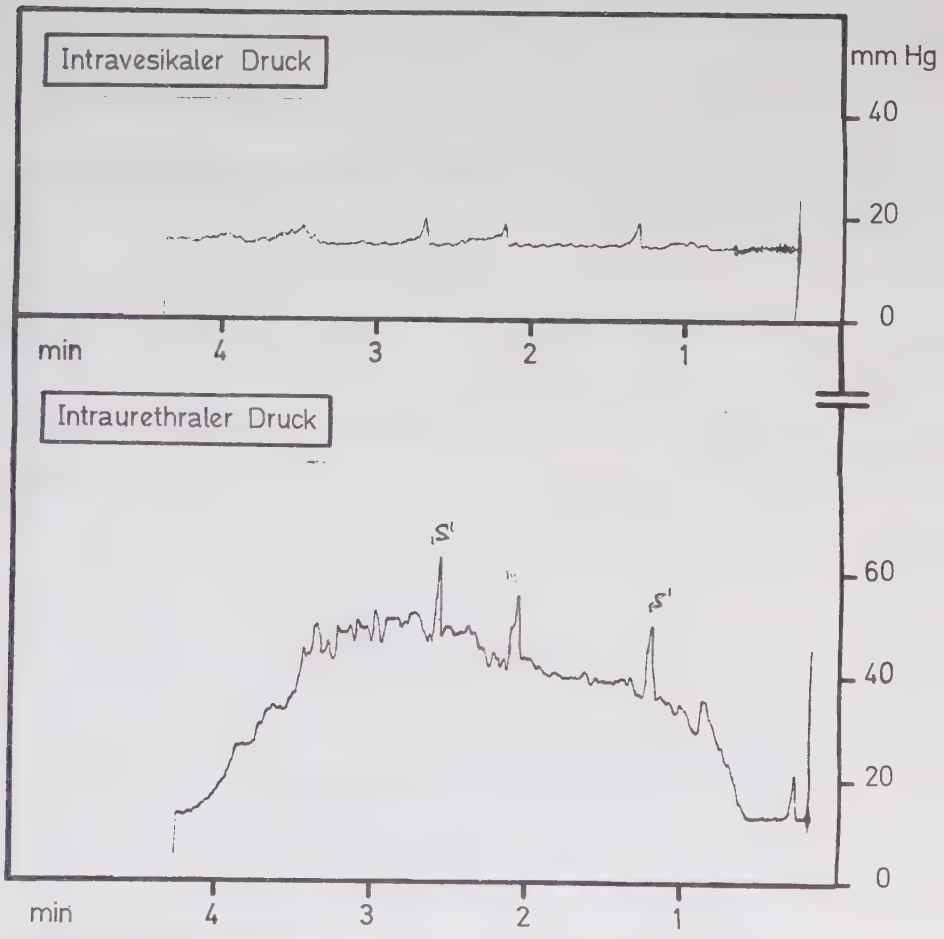
Versuch Nr.VI

Versuch Nr. VI

Bei einer Dosierung von 2 γ - 4 γ Th1165a/min beträgt die Infusionsdauer 30 Minuten. In diesem Versuch steigt der Blasenhalsdruck um 6 mm Hg auf zuletzt 27 mm Hg an. Systolischer Blutdruck und Pulsfrequenz nehmen mit steigender Dosis Th1165a zu.

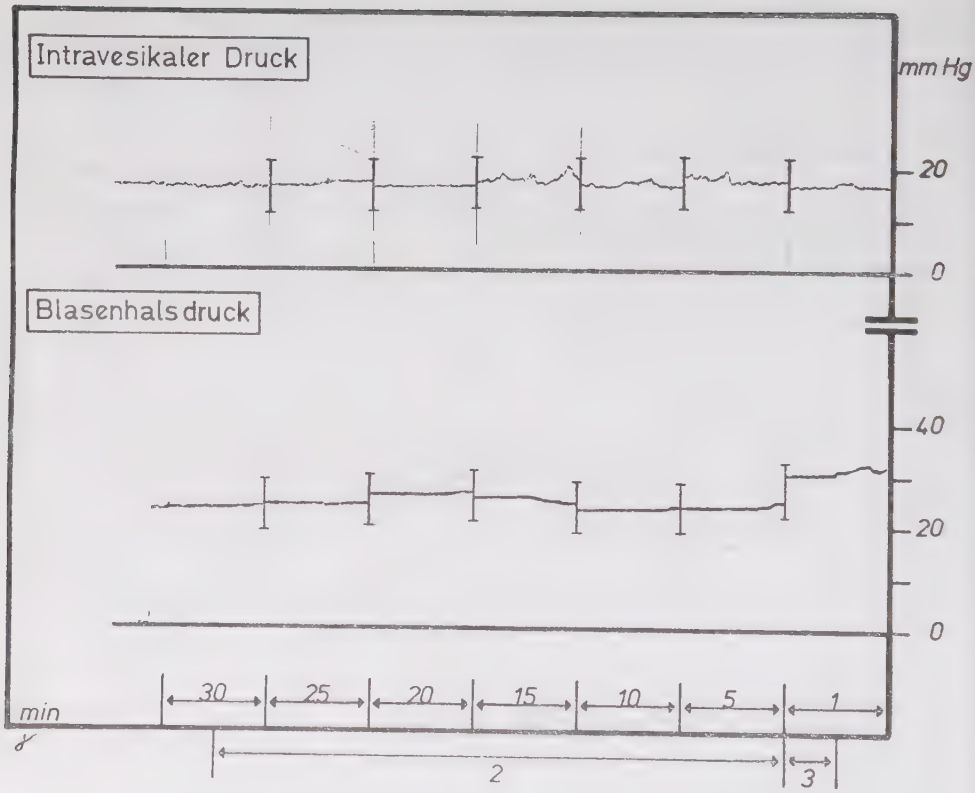
Neben Herzklopfen, Zittern, kalten Extremitäten tritt als Begleitwirkung eine deutliche Gesichtsröte bei der Probandin auf.

Ergebnis: Ab der 15. Minute leichter Druckanstieg am Blasenhals



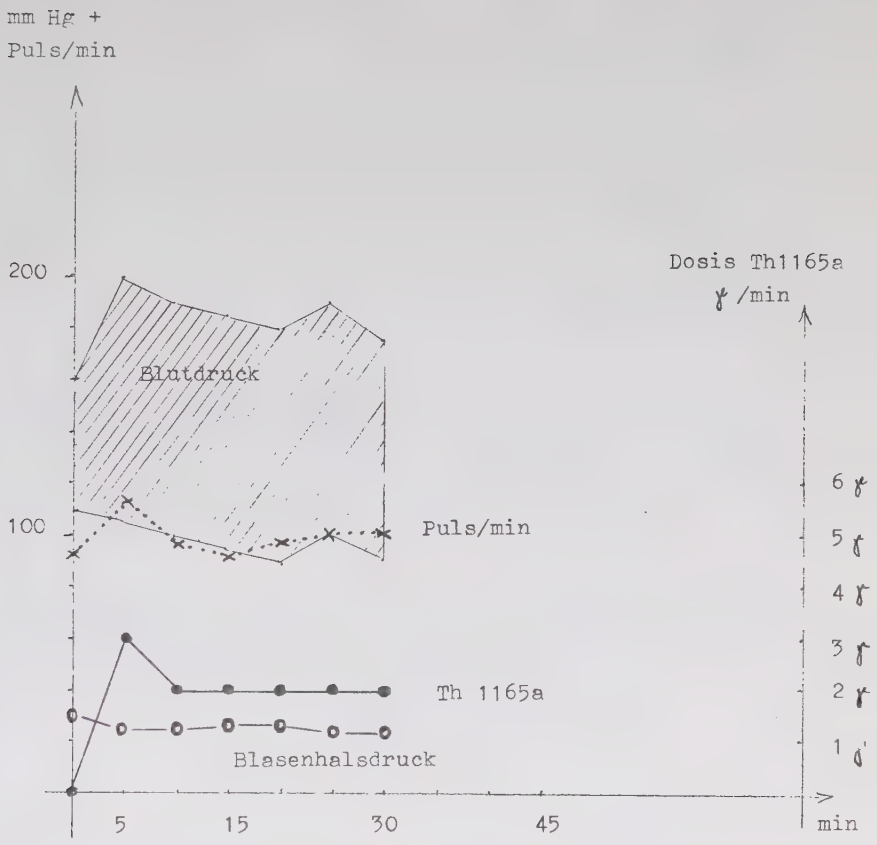
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 7



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 7



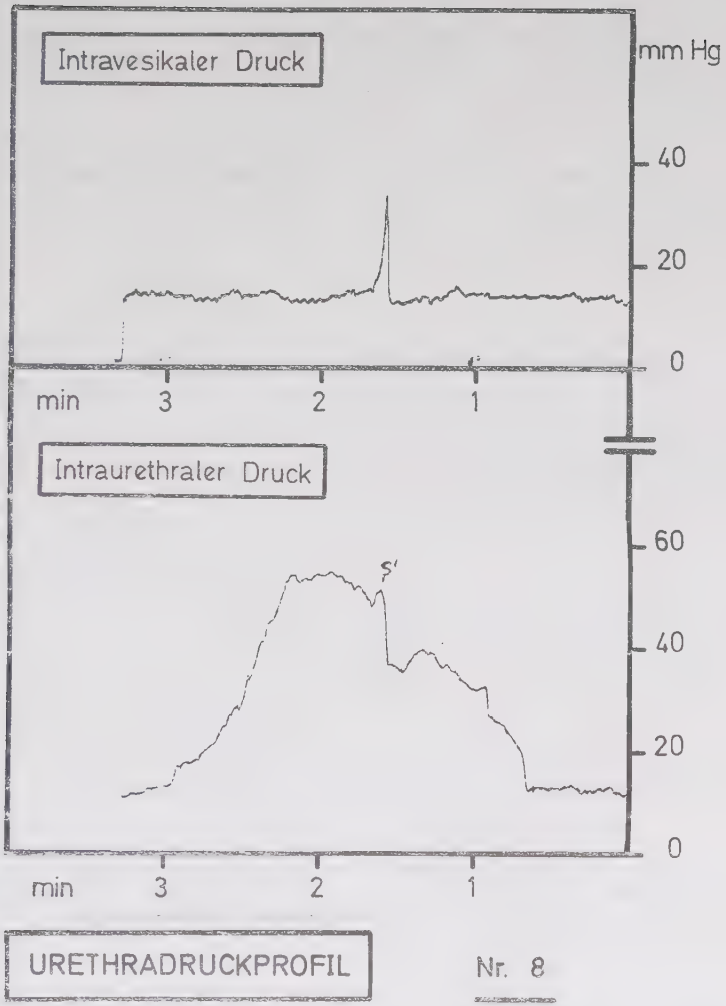
Versuch Nr. VII

Versuch Nr. VII

Bei diesem 30 Minuten dauernden Versuch beginnen wir mit einer Infusionsdosis von 3 γ Th1165a/min. Zwar fällt bei dieser Dosis der Blasenhalsdruck innerhalb der ersten fünf Minuten von 30 mm Hg auf 24 mm Hg ab, doch müssen wir wegen des Anstiegs von Blutdruck und Puls die Dosis auf 2 γ Th1165a/min reduzieren, wonach der Blasenhalsdruck bei durchschnittlich 24,6 mm Hg konstant bleibt.

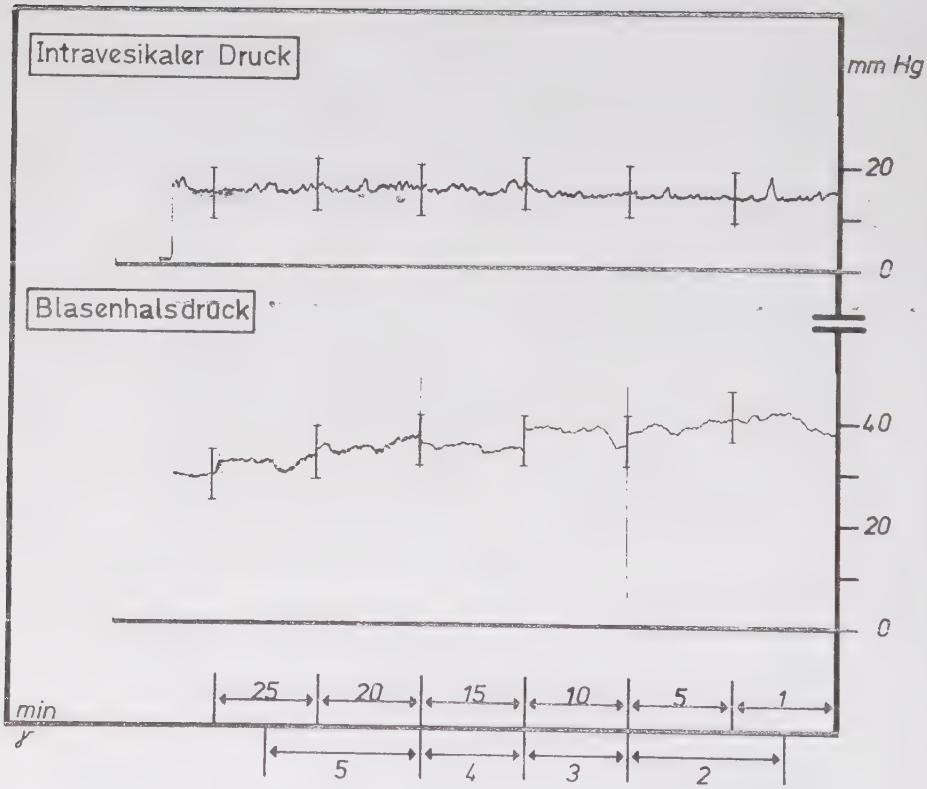
Die von der Probandin gleich zu Anfang angegebenen Nebenwirkungen wie starkes Herzklopfen, Schweißausbruch und Gesichtsröte sowie ein nicht näher umschriebenes Angstgefühl bleiben während des ganzen Versuches bestehen.

Ergebnis: Initiale Senkung des Blasenhalsdruckes, aber weitere Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung wegen objektiver und subjektiver Begleiterscheinungen nicht möglich



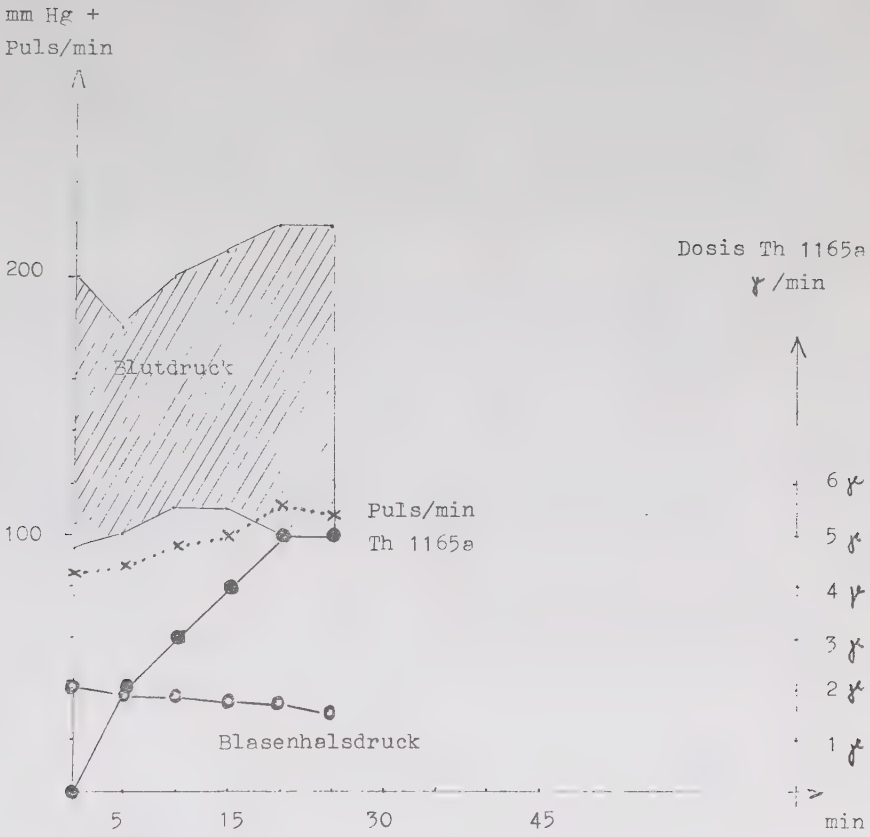
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 8



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 8



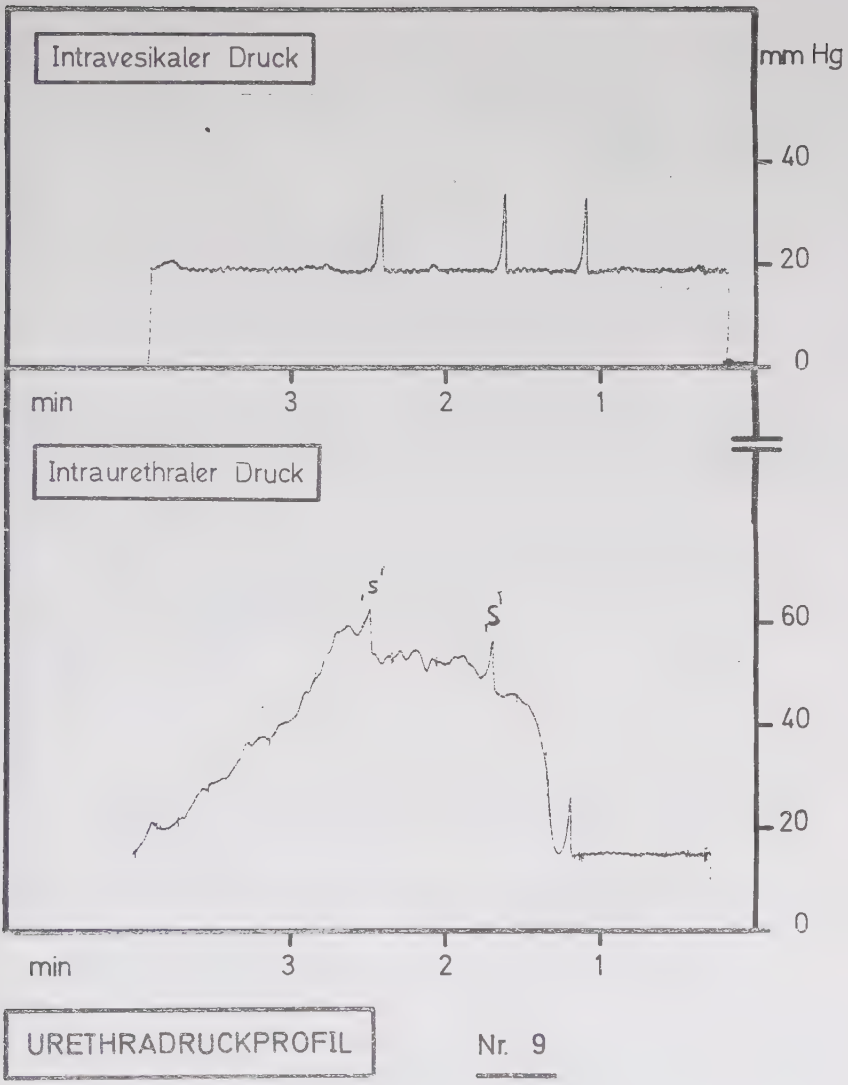
Versuch Nr.VIII

Versuch Nr. VIII

Die Dauer der Infusion beträgt 25 Minuten mit der Dosierung von 2 γ - 5 γ Th1165a/min. Bei steigender Infusionsdosis fällt der Blasenhalsdruck kontinuierlich ab, insgesamt um 8 mm Hg. Bystolischer Blutdruck und Pulsfrequenz nehmen mit Erhöhung der Dosis zu.

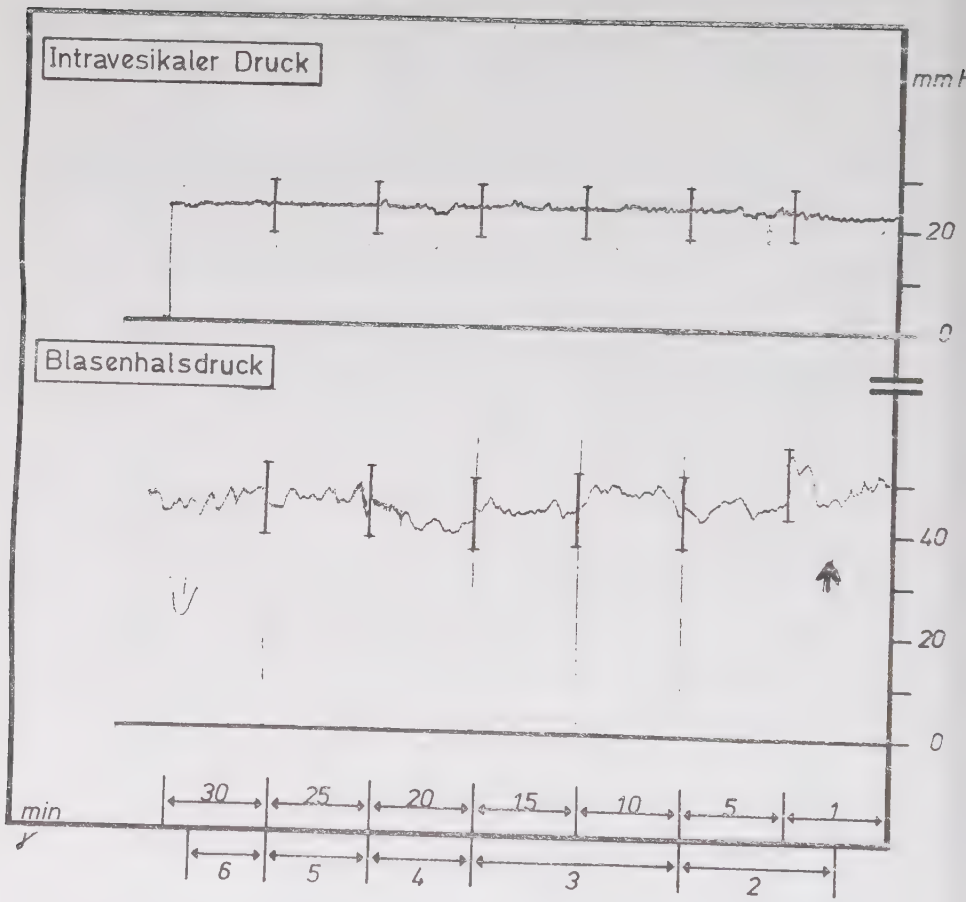
Starkes Zittern, Herzklopfen, Hitzegefühl und psychische Unruhe veranlassen die Probandin um Versuchsbeendigung zu bitten.

Ergebnis: Durch steigende Dosis Th1165a kontinuierliche Drucksenkung am Blasenhals, aber ausgeprägte Nebenwirkungen



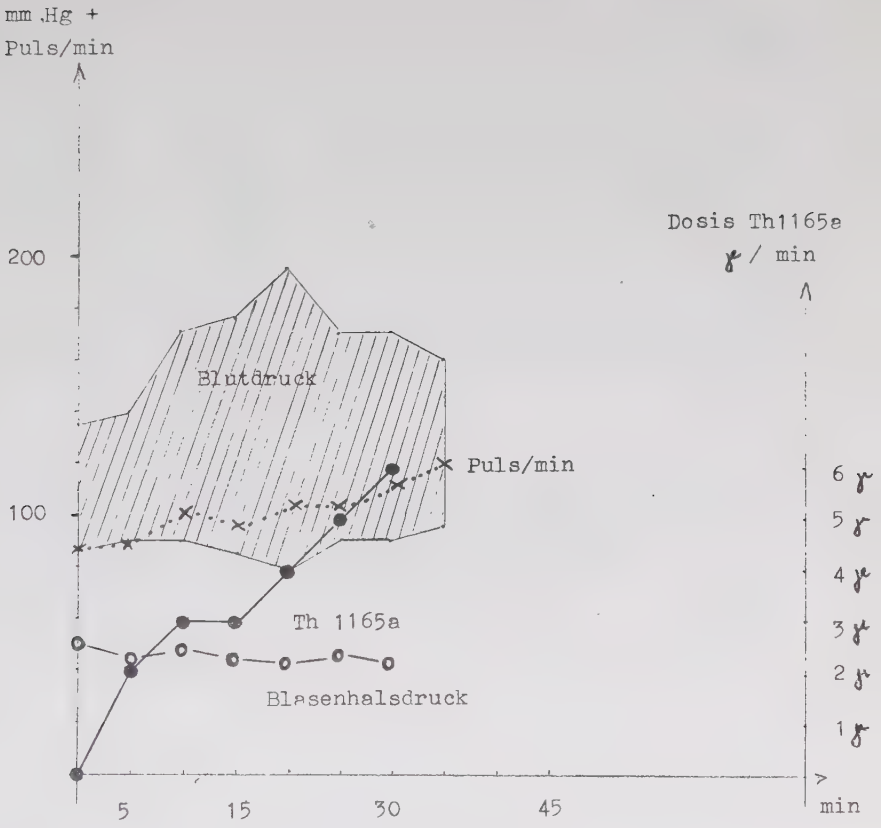
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 9



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 9

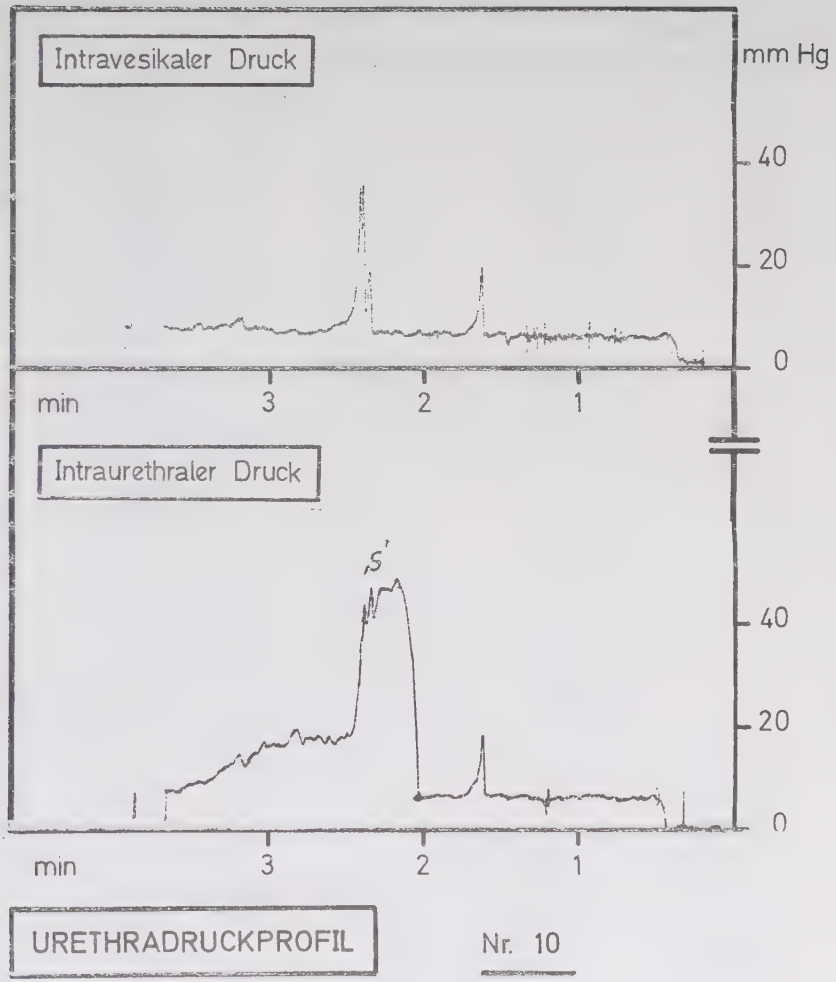


Versuch Nr. IX

Versuch Nr. IX

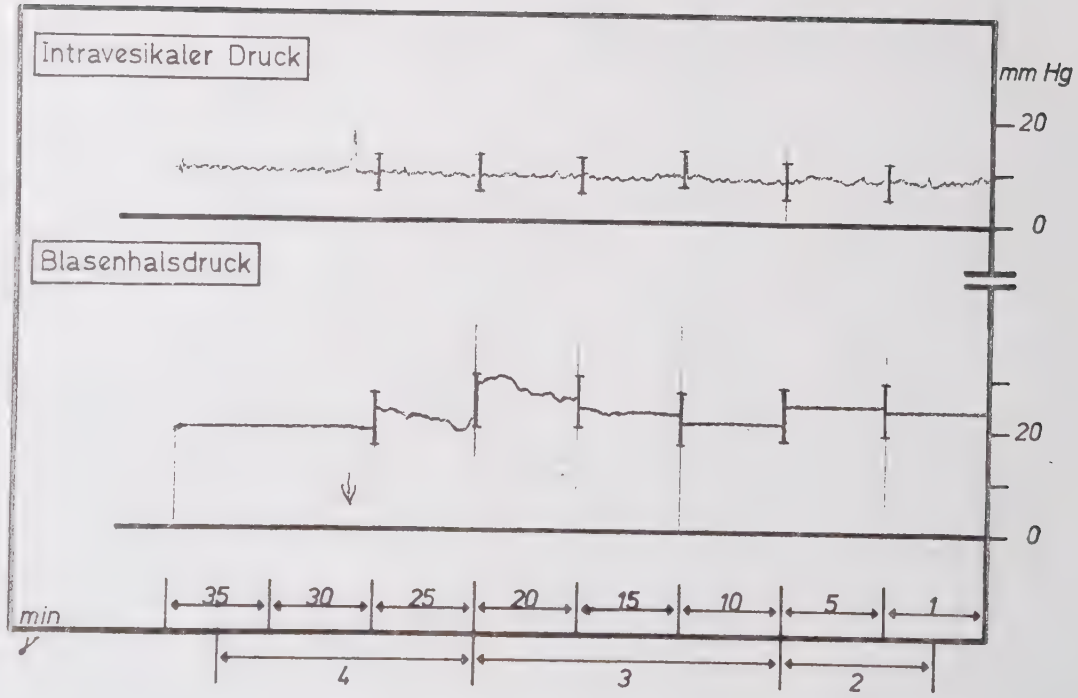
Der Versuch läuft über 30 Minuten mit steigender Infusionsdosis von 2 γ - 6 γ Th1165a/min. Nach 20 Minuten erreichen wir mit 4 γ/min eine maximale Senkung des Blasenhalsdruckes von 8 mm Hg unter den Ausgangswert. Gleichzeitig messen wir bei dieser Dosis die größte Auslenkung der Blutdruckamplitude, die hauptsächlich durch Anstieg des systolischen Wertes bestimmt wird. Die Pulsfrequenz steigt mit der Dosierung kontinuierlich an. Die Nebenwirkungen sind Zittern, Herzklopfen und Angstgefühl.

Ergebnis: Geringe Druckabnahme am Blasenhals, die subjektiven Begleitwirkungen stehen im Vordergrund



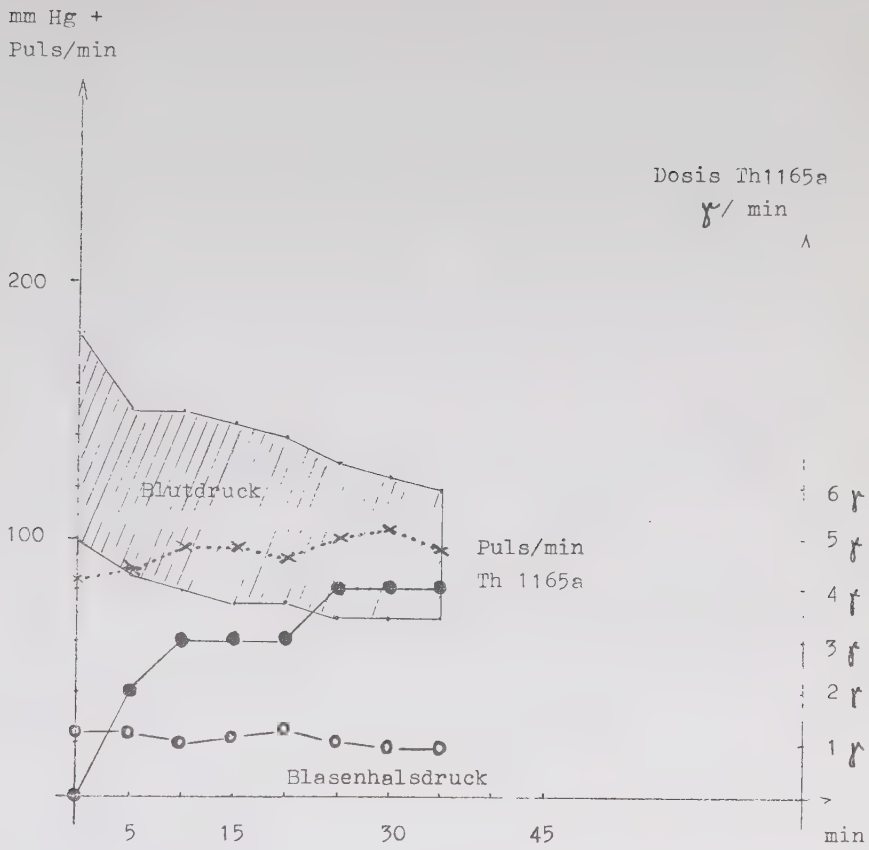
URETHRADRUCKPROFIL

Nr. 10



VERSUCH Th 1165 a

Nr. 10


mm Hg +
Puls/min
Dosis Th1165a
γ/ min
200
100
Blutdruck
Puls/min
Th 1165a
6 γ
5 γ
4 γ
3 γ
2 γ
1 γ
Blasenhalsdruck
5
15
30
45
min

Versuch Nr. X

Versuch Nr. X

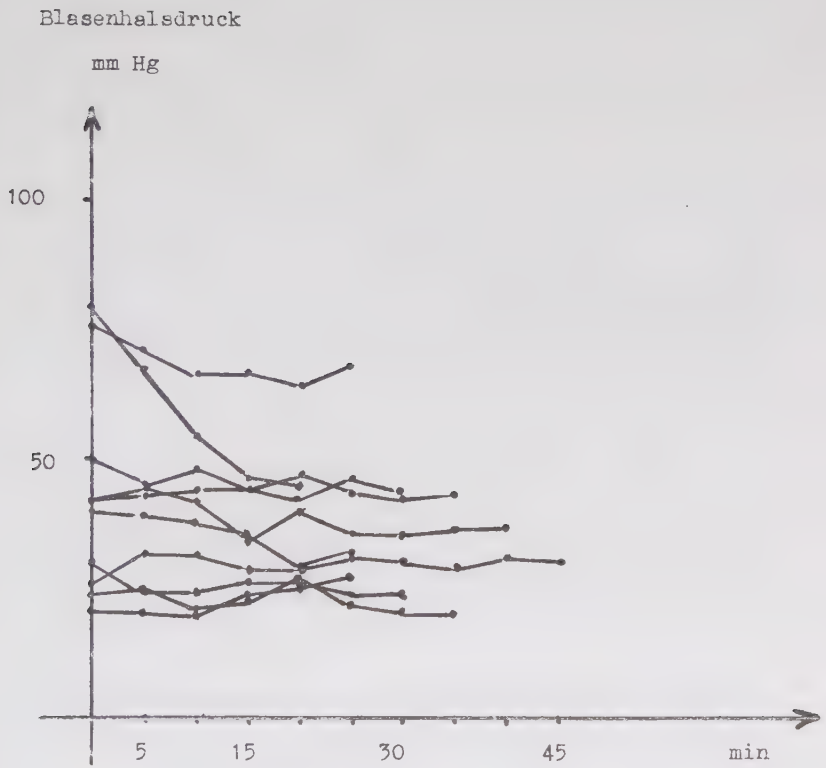
Die Infusionsdauer beträgt 35 Minuten mit der Dosis 2 γ - 4 γ Th1165a/min. Der Blasenhalsdruck pegelt während der gesamten Versuchsdauer um den Mittelwert 22,4 mm Hg. Bei steigender Pulsfrequenz nimmt der Blutdruck mit höherer Dosis kontinuierlich ab.

Herzklopfen und Zittern werden als Nebenwirkung empfunden.

Ergebnis: keine anhaltende Drucksenkung am Blasenhals meßbar

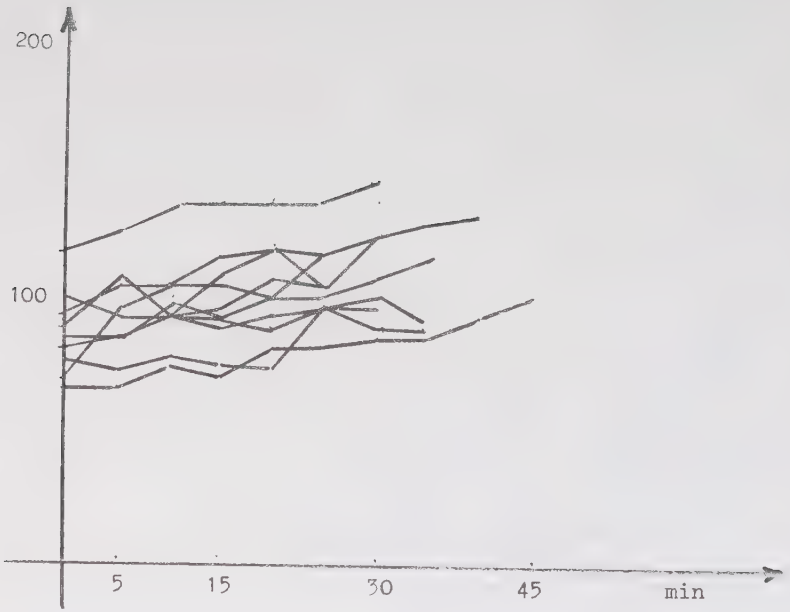
IV.6. Tabellarische Übersicht

(Nachfolgend werden die von uns gewonnenen Meßwerte jeweils getrennt zusammengefaßt und graphisch dar= gestellt.)

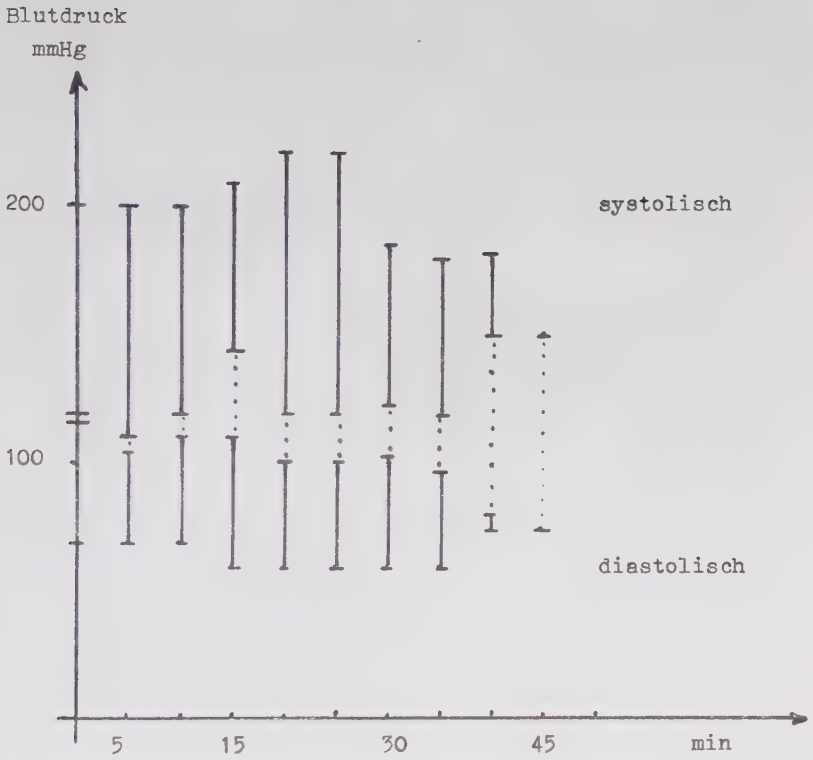


Verhalten des Blasenhalsdruckes bei einer durch= schnittlichen Infusionsdosis von 4 γ Th1165a/min

Puls/min

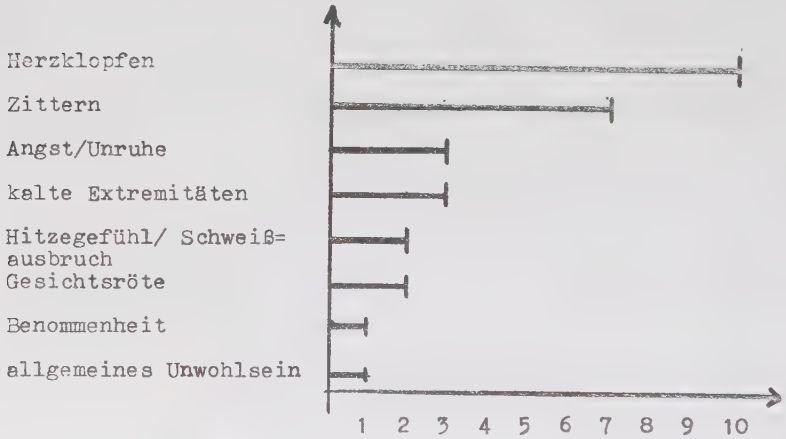


Verhalten der Pulsfrequenz bei einer durchschnittlichen Infusionsdosis von 4 γ Th1165a/min



Blutdruckverhalten bei einer durchschnittlichen Infusionsdosis von 4 γ Th1165a/min

Zusammenstellung der von den Probanden angegebenen Nebenwirkungen :



V. Diskussion

In vorliegender Arbeit haben wir bei zehn Probandinnen untersucht, ob die parenterale Applikation der Testsubstanz Th1165a zu einer urethro-cysto-tonometrisch meßbaren Beeinflussung des Blasenhalses führt. Wir gingen von der Vorstellung aus, daß die Prüfsubstanz als Beta-Sympathikomimetikum nach parenteraler Gabe über Beta-Rezeptoren den Tonus der glatten Muskulatur im sog. Sphincter internus Bereich herabsetzt und eine Senkung des Blasenauslaßwiderstandes bewirkt. Mögliche Fehlinterpretationen unserer Meßwerte durch pathologische Blasenveränderungen schlossen wir durch eine vorausgehende Blasendruck-Messung aus.

Unter den insgesamt zehn Probanden konnten wir bei einer durchschnittlichen Dosierung von 4 Gamma Th1165a/min nur in einem einzigen Fall (Versuch Nr. V) eine signifikante Drucksenkung am Blasenhals nachweisen. In vier weiteren Fällen (Versuche Nr. III, IV, VIII, IX) trat bei gleicher mittlerer Dosis nach 10 bis 15 Minuten ein leichter Druckabfall um 17 % vom Ausgangswert ein. Im Fall VIII konnte der Effekt durch Erhöhung der Dosis auf 20 % gesteigert werden. Im Versuch Nr. VII ist eine Beurteilung der betamimetischen Wirkung fraglich, da wegen der starken Nebenwirkungen die Dosierung auf 2 Gamma/min beschränkt war. Bei den restlichen vier Probandinnen fiel der Versuch negativ aus (Nr. I, II, VI und X), wobei im Versuch Nr. VI ein leichter Druckanstieg zu registrieren war.

Von den subjektiv empfundenen Nebenwirkungen wurde einheitlich von allen zehn Probandinnen ein unangenehmes Herzklopfen angegeben. In sechs Fällen wird über ein Gefühl des Zitterns geklagt. Weitere subjektive Nebenwirkungen bestanden in Kältegefühl in den Extremitäten, leichte Benommenheit, Unwohlsein, Angstgefühl, Hitze und Schweißausbruch.

Die objektiven Parameter Blutdruck und Pulsfrequenz verhielten sich wie folgt: In allen zehn Fällen stieg die Pulsfrequenz

unabhängig von der Ausgangslage merklich an. In den Versuchen Nr. IV und VII wurde der Anstieg der Pulszahl zum limitierenden Faktor für die Dosierung von Th1165a. Bei sieben Probandinnen kam es unter Th1165a-Infusion zu einem Blutdruckanstieg, der systolisch deutlicher war als diastolisch. Nur in einem Fall (Versuch Nr. IX) fiel der Blutdruck ab.

Bei der Betrachtung unserer Versuchsergebnisse glauben wir, eine große Übereinstimmung mit den von Stockamp und Schreiter (84) gemachten Beobachtungen zu sehen, wonach sich mit einem Beta-Adrenergicum am Blasenhals zwar eine betamimetische Wirkung erzielen läßt, der Effekt auf grund der Minderrepräsentation von Beta-Rezeptoren in diesem Bereich aber nur gering ist. In vier Fällen konnten wir unter Th1165a-Infusion einen minimalen Druckabfall am Blasenhals registrieren. Angesichts der ausgeprägten positiv chronotropen Herzwirkung ließe sich vermuten, daß Th1165a primär auf Beta-1-Rezeptoren Einfluß nimmt und daher der Effekt am Blasenausgang so gering ist. Zahlreiche Untersuchungen (26, 60,) über die Wirkung von Th1165a auf Beta-2-Rezeptoren am Bronchialsystem und Uterus lassen diesen Rückschluß aber als ungerechtfertigt erscheinen. Eine dritte Interpretationsmöglichkeit läge in der Postulation einer eigenen Beta-Rezeptor-Qualität am Blasenausgang, die also nicht unter die bekannten Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren einzustufen wäre. In der einschlägigen Literatur konnten wir allerdings keinen einzigen Hinweis finden, der solche Folgerung zuließe. Unterdosierung und die geringe Anzahl von Beta-Rezeptoren am Blasenhals machen wir auch dafür verantwortlich, daß wir in vier weiteren Fällen keine Reaktion am Blasenausgang gemessen haben. Um einen positiven Effekt zu erzielen, mußten wir mindestens 4 γ/min Th1165a infundieren.

Der geringfügige Druckanstieg am Blasenhals im Verlauf des VI. Versuches resultiert unseres Erachtens aus der intravesicalen Volumenzunahme durch den Meßvorgang bei kleiner Blasenkapazität. Im Vergleich mit der vorausgegangenen Blasendruck-Messung erreicht der intravesicale Druck während des Versuchs deutlich

Werte über dem Blasenruhetonus. Die Annahme einer parasympathischen Gegenregulation auf grund der Sympathicus-Stimulation als Ursache für den beobachteten Druckanstieg scheint uns wahrscheinlich, da alle anderen Versuchsergebnisse keinen Ansatzpunkt für diesbezügliche Überlegungen bieten. Der Druck in der Blase bleibt hier immer nahezu konstant. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Beurteilung des intravesicalen Druckverlaufs während unserer Versuche wegen der geringen Füllungsvolumina sehr unsicher sein muß.

In einem einzigen Versuch konnten wir unter Th1165a-Infusion einen deutlichen Druckabfall am Blasenhals aufzeichnen. Aus der Gegenüberstellung mit dem entsprechenden Urethra-Druck-Profil dürfte ein Meßfehler, zum Beispiel durch fehlerhafte Katheter-Einstellung, bei der Aufzeichnung des Blasenhalsdruckes ausgeschlossen sein. Auffällig ist der hohe Ausgangswert unserer Messung, was den Verdacht auf einen hypertonen Verschlußapparat nahe legt. Die Indikation zur Blasendruck-Messung bestand bei dieser Probandin in einer seit Monaten anhaltenden Pollakisurie bei sonst unauffälliger Anamnese. In Übereinstimmung mit Erfahrungen der Pulmologie und Geburtshilfe sind wir geneigt, unser Meßergebnis in diesem Versuch als einen tatsächlich spasmolytischen Effekt von Th1165a auf den Blasenhals anzusehen. Das würde bedeuten, daß die Beta-Rezeptoren erst bei größeren Spannungszuständen im Bereich des Blasenausgangs eine meßbare relaxierende Wirkung entfalten könnten. Eine definitive Aussage halten wir aber angesichts der Einmaligkeit dieses Ergebnisses für verfrüht.

Die von uns beobachteten Nebenwirkungen von Th1165a entsprechen den Erfahrungen zahlreicher anderer Untersucher, wie sie in der Literatur beschrieben sind (60, 26). In unterschiedlichem Ausmaß steht die Beschleunigung der Herzfrequenz als Begleitwirkung von Th1165a bei allen Autoren im Vordergrund. Neben Blutdruckanstieg ist auch ein Absinken des Blutdrucks beschrieben. Die Erklärung scheint darin zu bestehen, daß Th1165a unspezifisch

über Beta-2-Rezeptoren die Herzqualitäten positiv beeinflußt und über Beta-1-Rezeptoren den Tonus der glatten Muskulatur an den Gefäßen herabsetzt. Daraus läßt sich sowohl der systolische Druckanstieg als auch die allgemeine Blutdrucksenkung bei beschleunigter Pulsfrequenz ableiten. Das bei den einzelnen Probanden unterschiedliche Blutdruckverhalten unter Th1165a-Gabe begründen wir mit der individuell verschiedenen Reaktionsfähigkeit des cardio-vaskulären Systems, abhängig zum Beispiel von der allgemeinen vegetativen Reaktionslage. Auch dürften bei den älteren Probandinnen arterio-sklerotische Veränderungen die Wirkungen von Th1165a auf das Gefäßsystem beeinflussen.

VI. Zusammenfassung

Wir haben insgesamt zehn Probandinnen die Prüfsubstanz Th1165a verabreicht, um unter den Bedingungen der Urethro-Cysto-Tonometrie eine Beeinflussung des Blasenhalses zu objektivieren. Dabei gingen wir von der Vorstellung aus, daß die Substanz nach parenteraler Applikation als Beta-Sympathicomimeticum den Tonus der glatten Muskulatur im sog. Sphincter internus Bereich herabsetzt und damit den Blasenauslaßwiderstand senkt. Mit dieser Versuchsanordnung sollte ein evtl. auslösbarer beta-sympathicomimetischer Effekt der Prüfsubstanz am Harntrakt nachgewiesen werden.

Bei allen Probandinnen wurde zum Ausschluß einer neurogenen Blasenstörung eine Urethro-Cysto-Tonometrie durchgeführt. In allen zehn Fällen ergaben die dabei gemessenen Druckwerte und Kurvenverläufe keinen Hinweis auf ein pathologisches Blasenverhalten. Anschließend wurde das registrierende Katheterauge im Bereich des Blasenhalses positioniert und die zu prüfende Substanz infundiert. Die Dosierung lag bei durchschnittlich 4 γ Gamma/min zwischen 1 γ und 6 γ Gamma Th1165a/min.

Unter den insgesamt zehn Probandinnen waren fünf, bei denen unter einer durchschnittlichen Dosierung von 4 Gamma Th1165a/min eine Drucksenkung am Blasenhals eintrat. Der Effekt trat nach ca. 10 - 15 Minuten ein. In einem Fall ließ sich die Wirkung durch Dosiserhöhung geringfügig steigern. In einem weiteren Fall ließ sich die beta-mimetische Wirkung von Th1165a nicht beurteilen, weil wegen der zu starken Nebenwirkung eine höhere Dosis als 2 Gamma nicht möglich war. Bei den restlichen vier Probandinnen konnten wir bei einer Dosierung von 2 - 6 Gamma Th1165a/min keinerlei Wirkung mit unserer Versuchsanordnung nachweisen.

Von den subjektiv empfundenen Nebenwirkungen wurden einheitlich in allen zehn Fällen Herzklopfen angegeben. In sechs Fällen berichteten die Probandinnen über ein Gefühl des Zitterns, das als unangenehm empfunden wurde. Weitere subjektive Nebenwirkungen

waren Kältegefühl in den Extremitäten, leichte Benommenheit, Unwohlsein, Hitzegefühl und Angst.

Die objektiven Parameter Blutdruck und Pulsfrequenz verhielten sich folgendermaßen: in allen Fällen stieg die Pulsfrequenz an, gleichfültig wie die Ausgangslage war. In zwei Fällen war auf grund des starken Pulsanstiegs eine Dosis über 3 Gamma/min nicht möglich. In sieben Fällen stieg der Blutdruck an, wobei der Druckanstieg systolisch deutlicher war als diastolisch. Nur in einem Fall kam es zum Blutdruckabfall.

In einer abschließenden Beurteilung läßt sich sagen, daß die parenterale Gabe von Th1165a zwar zu einer Senkung des Blasenauslaßwiderstandes führen kann, daß die Nebenwirkungen bei der dazu notwendigen Dosis aber nicht zu übersehen sind.

VII. Literaturverzeichnis

1. Adler — zit. bei Schwarz, O. (74), in: Handbuch der Urologie, 1. Bd. S. 413 ff Hrsg.: v. Lichtenberg, Voelcker, Wildbolz

2. Alken, C.E. — Leitfaden der Urologie 6. Aufl. Thieme Stuttgart 1973

3. Alken, C.E. Staemmler — Klinische Urologie S. 251 ff. Thieme Stuttgart 1973

4. Allert, M.L. Jelasic, F. — Diagnostik neurogener Blasen-Störung durch Elektromyographie Thieme Stuttgart Copythek 1974

5. Alquist, P.R. — A Study of The Adrenotropic Receptors Am.J.Physiol. 153, 586, 1948

6. Bates, P. Bradley, W.E. Sterling, A. Glen, E. Rowan, D. Melchior, H. Hald, T. — Die Funktion der unteren Harnwege Urologe A, 15, 93 (1976)

7. Bauer, K.M. — Die hypertone Harnblase; zugleich ein Beitrag zur Cysto-Sphincterometrie D. Med. 792 (1856)

8. Bauer, K.M. — Zur Technik der Blasendruckmessung (Cysto- und Sphincterometrie) Urologe A, 2, 40 (1963)

9. Beck, L.
Die Cystometrie in der Gynäkologie mit neuen Geräten
Geburtsh. und Frauenhk. 21, 44 (1961)

10. Beck, L.
Morphologie und Funktion der Muskulatur der weiblichen Harnröhre
Ferd. Ehnke-Verl. Stuttgart 1969

11. Biomedizinische Technik
Infusionspumpe zur Dauerinfusion
Urologie B, 12, 84 (1972)

12. Boedecker, J.
Witt, F.
Die Bestimmung des Harnröhren-druckprofils mit einer ballon- und perfusionsfreien Methode
Verh. Bericht Urol.Tag. München 1974

13. Boedecker, J.
Witt, F.
Die Perfusionsmanometrie bei der Registrierung von Sphincterdruck-Profilen
Dt. Med. Wschr. 100, 121 (1975)

14. Bonney,
On diurnal incontinence of urine in women
J. Obstet. Gyn. Br. Eimpire 30, 358 - 365 (1923)

15. Boyce
J. Urol. (Baltimore) 67, 650 (1952)
zit. bei Bauer, K.M. (8)

16. Bradley, W.
Clarren, S.
Shapiro, R.
Wolfson, J.
Air-Cystometry
J. Urol. 100, 451 (1968)

17. Brecht, K.
Muskelphysiologie
in: Keidel, W.: Lehrbuch der Physiologie
2. Aufl. Kap. 12, S. 29
Thieme Stuttgart 1970

18. Brosig, W.
Voit, E.
Über die Wirkung androgener und oestrogener Substanzen auf den Blasentonus bei Prostatikern
Arch. klin. Chir. 265, 689 (1950)

19. Brown
Wickham
The Urethral Pressure Profil
Br. J. Urol. 41, 211 (1969)

20. Burghele, Th.
Ichim, V.
Untersuchungen zur Anatomie und Physiologie der gesunden und neurogen gestörten Harnblase,
in: Allert/Dollfuß: Neurogene Blasenstörungen
Aktuelle Probleme II
Thieme Stuttgart 1970

21. Caspers, H.
Zentralnervensystem
in: Keidel, W.: Physiologie Kap. 21

22. Cass, A.S.
Ward, B.D.
Markland, C.
Comparison of slow and rapid fill Cystometry using liquid and air
J. Urol. 104, 104 (1970)

23. Claridge, M.Ch.
The Physiology of Micturation
in: Lutzeyer-Melchior: Urodynamics
Springer-Verl. 1973

24. Dubois, P.
Über den Druck in der Harnblase
Dt. Arch. Kl. Med. 17, 148 (1876)

25. Edwards, L.
Malvern, J.
The urethral pressure profile
Br. J. Urol. 46, 325 (1974)

26. Engelhardt, A.
Traunecker, W.
Berotec-Symposion 1971

27. Enhörning, G.
Simultanous recording of intravesical and intraurethral pressure
Acta chir. Scand.Suppl. 276, 1- 68 (1961)

28. Forth, W.
Henschler, D.
Rummel, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
B.I.W. Verl. 1975

29. Frank-Hochwart-Zuckerkandel
zit. bei Schwarz, O. (74)
in: Handbuch der Urologie 1. Bd., S. 413 ff
Hrsg.: v. Lichtenberg, Voelcker, Wildbolz

30. Fritjoffson, A.
et alter
Eine neue Technik zur Blasendruck-Messung
Verh.Bericht Urol.Tag. Düsseldorf 1975

31. Ganong
Medizinische Physiologie Kap. 39
2. Aufl., S. 696
Springer Verlag Berlin 1972

32. Ganong
Kap. 3 C, Glatte Muskeln, S. 59 ff

33. Gauer
Kramer
Jung
Physiologie des Menschen
Bd. 3, 116 ff
Urban-Schwarzenberg, München - Berlin 1972

34. Genouville — zit. bei Schwarz, O. (74) in: Handbuch der Urologie 1. Bd. S. 413 ff. Hrsg.: v. Lichtenberg, Voelcker, Wildbolz

35. Glen, E.S. Rowan, D. — Continous Flow Cystometry and Urethra-Pressure-Profile Measurement Urol. Res. 1, 97 - 100 (Oct. 1973)

36. Golji, H. — Air-Cystometry J. Urol. 36, 88 (1936)

37. Gregg, R.A. et alter — Arch. Phys. Med.-Rehab. 51, 88 (1970)

38. Harrison, N.W. Constable, A.R. — Urethral Pressure Measurement-A Modificid Technique Br. J. Urol. 42, 229 (1970)

39. Hartl, H. — Zur Technik der Zystometrie und Urethrographie Zschr. Urol. 45, 3, 178 (1952)

40. Hartl, H. — Zur Klärung der weiblichen Harn-Inkontinenz Zsch. Geburtsh. u. Gyn. 138 Beilagenheft 1953

41. Hauri, D. Schauwecker, H. Schmucki, O. Leisinger, H. — Urinkontinenz nach totaler Prostatektomie Verh. Bericht Dt. Urol.Tag. Düsseldorf 1975

42. Heidenhain, Colberg — Arch. Anat. Physiol. (Müller) S. 437 (1858)

43. Heidenreich, J.
Melchert, F.
Wendt, B.
Beck, L.
Die simultane Druckmessung in Harnblase und Harnröhre zur Diagnostik der verschiedenen Formen der Harninkontinenz der Frau
Kl. Wsch. 50, 165 (1972)

44. Heidenreich, J.
Diagnostik und Therapiekontrolle der Streßinkontinenz der Frau mit Hilfe der Urethro-Cysto-Tonometrie
Habil.schr. Uni.Frauenkl. Düsseldorf, Prof. Dr. Beck 1974

45. Heidenreich, J.
Beck, L.
Urethro-Cysto-Tonometrie
Verh.Bericht Urol.Tag. Düsseldorf (1975)

46. Heusser
Die Manometrie der Harnblase
Z. urol. Chir. 44, 312 (1939)

47. Hutch, J.
A New Theory of The Anatomy of The Internal Urinary Sphincter and The Physiology of Urination
J. Urol. (Baltimore) 97, 696 (1966)

48. Jonas, U.
Standardisiertes Untersuchungsschema zur Druck- und Flow-Messung
Verh. Bericht Urol.Tag. Düsseldorf 1975

49. Kieswetter, H.
Das Urethradruckprofil
urol. int. 29, 190 - 204 (1974)

50. Kiil, F.
Elektromanometrie
Scand.J.clin.Lab.Invest. 5, 383 (1953)
zit. bei Kuffer, L. (53)

51. Kümper, H.J.
Semm, K.
Die Blaseninkontinenz aus gynäkologischer Sicht
Urol. B 10, 55 (1970)

52. Kümper, H.J.
Panning, W.
Die radiogene Cystitis
Urol. B 10, 277 (1970)

53. Kuffer, L.
Manometrische Aspekte der neurogenen Blasenstörung bei Spina bifida
Urologe A 12, 77 - 86 (1973)

54. Kuschnisky, G.
Lüllmann, H.
Lehrbuch der Pharmakologie
6. Aufl. Thieme Stuttgart 1974

55. Lapides, J.
Physiopathologie of stress-incontinence
Surg. Gyn. Obstet. 11, 224 - 231 (1960)

56. Leonhardt, H.
Histologie und Cystologie des Menschen
3. Aufl. S. 370 Thieme Stuttg. 1971

57. Lutzeyer, W.
Melchior, H.
Der Blasenhals: Funktion und Klinik
Urologe A 12, 198 - 205 (1973)

58. Madersbacher, H.
Diagnostik neurogener Blasenstörungen
Urologe A 13, 276 - 286 (1973)

59. Madersbacher, H.
Technik und Erfahrungen mit der modifizierten urodynamischen Untersuchung nach Scott
Verh. Bericht Urol.Tag. München 1974

60. Maiss, Ch.
Legerlotz, C.
Über die tokolytische Wirksamkeit der beta-adrenergen Substanz Th1165a
Therapiewoche 22, 1797 - 1805 (1972)

61. Merril, D.C.
Bradley, W.E.
Markland, C.
Air-Cystometry, I. Technique and Defination of Terms
J. Urol. 106, 678 (1971)

62. Merril, D.C.
Air-Cystometry, II. A clinical Evaluation of normal Adults
J. Urol. 108, 85 (1972)

63. Moir, C.
Tr. Edinburgh Obst. Soc. 1934
zit. bei: Enhörning, C.:
Acta.chir.Scand.Suppl. 276, 1-68 (1961)

64. Molnar, G.
Nagy, T.
Die Bedeutung der Gefäßverhältnisse der weiblichen Harnröhre für die Funktion des Verschlußsystems der Harnblase
Zschr. Urol. 58, 825 (1965)

65. Mosso,
Pellicani
Sur les functiones de la vessie
Arch. Ital. de Biol. 1, 97
zit. bei Edward/Thomas
Br. J. Urol. 43, 226 (1971)

66. Nolte, D.
Berotec-Symposion 1971
Int. J. clin. Pharm. Suppl. 4
127 ff (1972)

67. Richter, K.
Der tonometrische Index als Hilfsmittel zur Auswertung zystotonometrischer Untersuchungsergebnisse
Klin. Wschr. 31, 1002 (1953)

68. Robertson, I.R.
Gas-Cystometrogramm with Urethral-Pressure Profile
Obstet. Gynec. 44, 72 - 76 (1974)

69. Rose
Deakin
Cystometry study of pharmacology of bladder
Surg. Gyn. Obstet. 46, 221 - 226 (1928)

70. Rossier
Probleme der neurogenen Blase
actuelle urology 2, 239 (1971)

71. v. Rütte, B.
Reizblase der Frau
Ferdinand Ehnke-Verlag Stuttg. 1970

72. Schmidt, J.
Hirdes, G.
Klinische Untersuchungen mit einem neuen Tokolytikum (Th1165a)
Zbl. Gynäk. 95, 361 - 369 (1973)

73. Schrott, K.M.
Sigel, A.
Neue Aspekte der Pharmakotherapie der neurogenen Blase
Verh. Bericht Dt. Urol.Tag. Düsseldorf (1975)

74. Schwarz, O.
Handbuch der Urologie 1. Bd., S. 413 ff
Hrsg.: v. Lichtenberg, Voelcker, Wildbolz

75. Schwarz, O.
Brenner
zit. bei: Smith, J.C.:
Urethral Resistance to Micturation
Br. J. Urol. 40, 125 (1968)

76. Semm, K.
Die Reizblase
Urologe B 15, 43 - 47 (1975)

77. Siegenthaler
Klinische Physiologie
2. Aufl., S. 950 ff, Thieme Stuttg. 1973

78. Siemens
Behandlung und Anwendung von Druck-Rezeptoren zur Blutdruckmessung
Siemens AG - Bereich Medizinische Technik
Bestellnr.: ME 033/1525-444

79. Simons, J.
Studies in bladder function
II. The Sphincterometer
J. Urol. 35, 96 (1936)

80. Sobotta
Becher
Atlas der Anatomie des Menschen
16. Aufl. Bd. 2, S. 192
Urban-Schwarzenberg
München-Berlin 1965

81. Stark, R.
Persönliche Mitteilung
April 1976

82. Stark, R.
Brühl, P.
Urodynamische Technik in der Urologischen Fachpraxis
Urologe B 16, 133 - 137 (1976)

83. Stockamp, K.
Alpha-Rezeptorenblocker und Harnblasendysfunktion
F.K. Schattauer-Verl. Stuttg. 1976

84. Stockamp, K.
Schreiter, F.
Sympathicolytische Therapie bei neuropathischer Blasendysfunktion
Verh. Bericht Dt. Ges. Urol.
25. Tagung Aachen 1973

85. Stockamp, K.
Schreiter, F.
Beeinflussung von Harnkontinenz und neurogener Harnentleerungsstörung durch das sympathische Nervensystem
actuelle urologie 4, 75 - 83 (1973)

86. Stöhr
v. Möllendorf
Goerttler
Lehrbuch der Histologie
29. Aufl., S. 408
Gustav-Fischer-Verl. Stuttg. 1963

87. Tammen, H.
Praktische Uroflowmetrie mit dem Mictiograph 14 F 45
DISA-Informationsdienst

88. Tanaghoe, E.A.
Meyers, F.H.
Smith, D.R.
Urethral Resistance
Invest. Urology 7, 195-205 (1970)

89. Tettamanti
Tscholl
Wörsdorf
Das Harnröhrendruckprofil. Registrierung mit Hilfe der CO_2-Perfusion und hoher Durchflußrate
Verh. Bericht Urol.Tag. Düsseldorf (1975)

90. Töndury, G.
Angewandte und tonographische Anatomie
3. Aufl., S 223 Thieme Stuttgart 1965

91. Vahlensieck, W.
Klingeberg, J.
Mörsword, K.
Cystometrisches Modell zur Prüfung von Spasmo-Analgetica
Urologe A 11, 174 - 177 (1972)

92. Vahlensiek, W.
Stark, R.
Neue Aspekte zur zystometrischen Effektivitätskontrolle von Spasmoanalgetica
Der Krankenhaus-Arzt 49,1 (1977)
Sonderdruck

93. Vereecken, R.
Electromyography of the perineal striated muscle during cystometry
Urol. int. 30, 92 (1975)

94. Wear, J.B.
Lapides, J. (Guest Edit.)
Cystometry
in: The Urological Clinics of North Amer. Symposion on Neurogenic Bladder
Vol. 1, Nr. 1 (1974)
W.B. Saunders-Comp.
Philadelphia - London - Toronto

95. Whiteside, C.
Arnold, E.
Persistent Primary Enuresis
A urodynamic assessment
J. Br. Med. 1, 364 (1975)

96. Winter + Ibe
Untersuchungsbogen Zystometrie

97. Woodbury, R.A.
J.A.M.A. 134: 1081 - 1085 (1947)
zit. bei: Enhörning, G.:
Acta chir. Scand. Suppl. 276,
1 - 68 (1961)

Herrn Prof.Dr.med. Lothar Weißbach danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die allzeit hilfreiche Betreuung und Führung bei der Ausarbeitung.
Herrn Dr.med. Roger Stark danke ich für die zahlreichen zusätzlichen Anregungen und Literaturhinweise zu der technischen Durchführung und Gestaltung des Versuchsablaufs, sowie für die ärztliche Betreuung der Probanden während des Versuchs.
Weiterhin danke ich Herrn Direktor Prof. Dr.med.W.Vahlensieck für die großzügige Handhabung bei der Bereitstellung von Gerät und Untersuchungsräumen.
Mein abschließender Dank gilt den Schwestern der Urologischen Ambulanz der Urologischen Universitätsklinik Bonn für ihre unermüdliche Hilfestellung bei der Durchführung der einzelnen Versuche.

VIII. Lebenslauf

Ich, Bernhard Breuer, wurde am 26.8.1948 als drittes von fünf Kindern der Eheleute Dr.med.Josef Breuer und Theresia Breuer, geb. Dorn, in Gangelt/ Rhld. geboren. 1955 wurde ich in Übach-Palenberg, wo mein Vater seit 1949 eine eigene Praxis führte, in die Katholische Volksschule Übach eingeschult. Aus der 5. Klasse wechselte ich in die Städt. Knaben-Realschule Geilenkirchen und von dort nach zwei Schuljahren in die Quarta des Humanistischen Gymnasiums Herzogenrath, wo ich 1968 die Reifeprüfung ablegte. Unmittelbar nach dem Abitur wurde ich zur Bundeswehr eingezogen, wo ich nach entsprecheneder Ausbildung als Sanitäter Dienst tat. Nach Ableistung der 18-monatigen Dienstzeit wurde ich im Dezember 1969 aus der Bundeswehr entlassen. Das anschließenden Jahr verbrachte ich in Berlin, wo ich an der Juristischen Fakultät der Freien Universität eingeschrieben war. Im Frühjahr 1971 erhielt ich meine Zulassung zu Medizin-Studium an der Universität Bonn. In Bonn machte ich 1972 das Vorphysikum und 1974 das Physikum und legte im Winter-Semester 1977/78 das Staatsexamen ab. Seit dem 10.2.1978 bin ich verheiratet. Zur Zeit bin ich als Medizinal-Assistent beschäftigt.